

Aus der Medizinischen Poliklinik – Innenstadt,  
Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität  
München

Kommissarischer Direktor:  
Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Vergleichende funktionelle Beurteilung der Transplantationsvaskulopathie  
mittels intrakoronarer Doppler-Flussmessung und Dobutamin-  
Stressechokardiographie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hedwig-Johanna SINZKER  
aus

Regensburg

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz. Dr. med. Volker Klauss

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. B. Reichart

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Andreas König

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2007

# **VERGLEICHENDE FUNKTIONELLE BEURTEILUNG DER TRANSPLANTATIONSVASKULOPATHIE MITTELS INTRAKORONARER DOPPLER – FLUSSMESSUNG UND DOBUTAMIN- STRESSECHOKARDIOGRAPHIE**

## **1 EINLEITUNG ..... 4**

<b>1.1 DIE TRANSPLANTATIONSVASKULOPATHIE (TVP) – EIN PARAMETER FÜR DIE FUNKTIONELLE BEEINTRÄCHTIGUNG DER LEISTUNG TRANSPLANTierter HERZEN .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 HISTOLOGISCHE CHARAKTERISIERUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 PATHOGENETISCHE FAKTOREN.....</b>	<b>6</b>

## **2 METHODIK..... 11**

<b>2.1 DIAGNOSTISCHE VERFAHREN ZUR BEURTEILUNG DER KORONARMORPHOLOGIE UND FUNKTION.....</b>	<b>11</b>
2.1.1 INVASIVE METHODEN .....	11
2.1.1.1 Koronarangiographie.....	11
2.1.1.2 Ultraschalldiagnostik.....	12
2.1.1.3 Intrakoronare Doppler-Flussmessung .....	13
2.1.2 NICHTINVASIVE METHODEN .....	13
2.1.2.1 Positronenemissionstomographie (PET).....	13
2.1.2.2 Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE).....	13
<b>2.2 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 PATIENTENKOLLEKTIV .....</b>	<b>14</b>
<b>2.4 MÖGLICHE EINFLUSSFAKTOREN .....</b>	<b>16</b>
2.4.1 EMPFÄNGER- UND SPENDERCHARAKTERISTIKA .....	16
2.4.1.1 Alter der Spender und Empfänger.....	16
2.4.1.2 Spender- und Empfänger-geschlecht.....	16
2.4.1.3 Grunderkrankungen.....	17
2.4.2 ALLGEMEINE RISIKOFAKTOREN .....	17
2.4.2.1 Arterieller Hypertonus .....	17
2.4.2.2 Erhöhte Lipidwerte.....	17
2.4.2.3 Diabetes mellitus .....	18

2.4.2.4	Transplantationszeit .....	18
2.4.2.5	Akute Abstoßungsreaktionen .....	18
2.4.3	MEDIKATION .....	20
<b>2.5</b>	<b>REFERENZUNTERSUCHUNGEN.....</b>	<b>21</b>
2.5.1	KORONARANGIOGRAPHIE.....	21
2.5.2	INTRAVASKULÄRER ULTRASCHALL .....	22
<b>2.6</b>	<b>GRUPPENBILDUNG .....</b>	<b>23</b>
<b>2.7</b>	<b>GRUNDLAGEN UND TECHNISCHE VORAUSSETZUNGEN .....</b>	<b>25</b>
2.7.1	DOBUTAMIN-STRESS-ECHOKARDIOGRAPHIE .....	25
2.7.1.1	Untersuchungsablauf.....	26
2.7.1.2	Stress - Echokardiographie .....	31
2.7.1.3	Segmentmodell.....	32
2.7.1.4	Semiquantitative Beurteilung mittels Wandbewegungsscore .....	34
2.7.2	INTRAKORONARE DOPPLER-FLUSSMESSUNG .....	35
2.7.2.1	Technik der Doppler-Flussmessung.....	35
2.7.2.2	Messung der koronaren Flussgeschwindigkeit .....	36
2.7.2.3	Durchführung der Doppler-Flussmessung .....	37
2.7.2.4	Parameter der koronaren Flussgeschwindigkeit.....	39
2.7.3	REPRODUZIERBARKEIT DER DOPPLER-FLOW-MESSUNGEN .....	40
<b>2.8</b>	<b>STATISTIK .....</b>	<b>42</b>

### **3 ERGEBNISSE .....** **43**

<b>3.1</b>	<b>PATIENTENCHARAKTERISTIKA .....</b>	<b>43</b>
3.1.1	GRUNDERKRANKUNGEN .....	43
3.1.2	PATIENTENUNTERSUCHUNGEN.....	44
3.1.3	EMPFÄNGER- UND SPENDERALTER.....	44
3.1.4	TRANSPLANTATIONSZEIT .....	45
3.1.5	ZUSAMMENFASSUNG: PATIENTENCHARAKTERISTIKA .....	47
3.1.6	MEDIKATION .....	48
3.1.7	ARTERIELLE HYPERTONIE.....	49
3.1.8	LIPIDSTOFFWECHSEL.....	49
3.1.9	DIABETES MELLITUS .....	51
3.1.10	AKUTE ABSTOßUNGSREAKTIONEN .....	52
3.1.11	ISCHÄMIEZEIT .....	55
3.1.12	ZUSAMMENSTELLUNG ALLER WESENTLICHEN PARAMETER IN BEZUG AUF DIE PATIENTENGRUPPEN TVP VORHANDEN / TVP NICHT VORHANDEN .	55
3.1.13	BETRACHTUNG DER SERIELLEN UNTERSUCHUNGEN .....	56
<b>3.2</b>	<b>ERGEBNISSE DER DOPPLER-FLUSSMESSUNG.....</b>	<b>56</b>
3.2.1	PATIENTEN- UND GEFÄßUNTERSUCHUNGEN.....	56
3.2.2	HÄMODYNAMISCHE MESSUNGEN .....	57
3.2.3	LINKSHERZHYPERTROPHIE .....	58
3.2.4	EINFLUSS BIOPTISCH GESICHERTER ABSTOßUNGSREAKTIONEN.....	59
3.2.5	VERGLEICH DER DOPPLER-FLUSSMESSUNG MIT DEN REFERENZMETHODEN .....	59

3.2.5.1	Doppler-Flussmessung – IVUS-Untersuchung.....	59
3.2.5.2	Doppler-Flussmessung - Koronarangiographie .....	63
<b>3.3</b>	<b>ERGEBNISSE DER DOBUTAMIN-STRESSECHOKARDIOGRAPHIE .....</b>	<b>64</b>
3.3.1	HÄMODYNAMIK: HERZFREQUENZ UND BLUTDRUCK:.....	68
3.3.2	TRANSPLANTATIONSZEIT .....	70
3.3.3	ELEKTROKARDIOGRAPHIEBEFUNDE .....	71
3.3.3.1	Patientenuntersuchungen.....	73
3.3.4	M-MODE ECHOKARDIOGRAPHIE .....	73
3.3.5	WANDDICKE: GEMESSENE UND ERRECHNETE WERTE.....	74
3.3.6	DURCHMESSER DES LINKEN VENTRIKELS, ENDSYSTOLISCHE VERKÜRZUNG .....	78
3.3.7	ZWEIDIMENSIONALE ECHOKARDIOGRAPHIE .....	79
3.3.8	VERGLEICH MIT DEN REFERENZMETHODEN .....	81
<b>3.4</b>	<b>VERGLEICH DER UNTERSUCHUNGSMETHODEN DSE UND DOPPLER- FLOWMESSUNG .....</b>	<b>86</b>
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION.....</u></b>	<b><u>92</u></b>
<b>4.1</b>	<b>FRÜHDIAGNOSTIK DER TVP .....</b>	<b>93</b>
<b>4.2</b>	<b>REFERENZUNTERSUCHUNGEN.....</b>	<b>94</b>
<b>4.3</b>	<b>PATIENTENGUT UND STUDIENPOPULATION.....</b>	<b>95</b>
<b>4.4</b>	<b>DOPPLER-FLOWMESSUNG.....</b>	<b>97</b>
4.4.1	FLUSSMESSUNG BEI LINKSVENTRIKULÄRER HYPERTROPHIE.....	98
4.4.2	REPRODUZIERBARKEIT DER DOPPLER-FLUSSMESSUNG.....	99
4.4.3	VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON DOPPLER-FLUSSMESSUNG UND INTRAVASKULÄRER ULTRASCHALLBILDGEBUNG BZW. KORONARANGIOGRAPHIE.....	99
<b>4.5</b>	<b>DOBUTAMIN-STRESSECHOKARDIOGRAPHIE .....</b>	<b>100</b>
4.5.1	KLINISCHER VERLAUF DER BELASTUNG .....	100
4.5.2	HÄMODYNAMIK .....	101
4.5.3	ELEKTROKARDIOGRAPHIE UND ECHOKARDIOGRAPHIE .....	102
4.5.4	VERGLEICH MIT DEN REFERENZMETHODEN .....	104
<b>4.6</b>	<b>SICHERHEIT DER METHODEN, UNERWÜNSCHTE NEBENEFFEKTE, RISIKEN.....</b>	<b>105</b>
<b>4.7</b>	<b>KORRELATION DER EINZELNEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN .....</b>	<b>106</b>
<b>5</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b><u>108</u></b>
<b>6</b>	<b><u>LITERATURLISTE.....</u></b>	<b><u>110</u></b>
<b>7</b>	<b><u>ANHANG.....</u></b>	<b><u>146</u></b>

# **Vergleichende funktionelle Beurteilung der** **Transplantationsvaskulopathie mittels** **intrakoronarer Doppler –Flussmessung und** **Dobutamin-Stressechokardiographie**

## **1 Einleitung**

### **1.1 Die Transplantationsvaskulopathie (TVP) – ein Parameter für die funktionelle Beeinträchtigung der Leistung transplantierten Herzen**

Die Erfolgsquote bei Herztransplantationen konnte in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert werden; so gelang es, die 1-Jahres Überlebensrate, die in dem Zeitraum von 1968 – 1974 ca. 48% betrug, bereits bis 1988 auf 81% zu steigern [176]; in den gleichen Zeitabschnitten stieg die 5-Jahres-Überlebensrate von 18% auf 55% [66][93].

Aktuell beträgt die Überlebensrate nach einem, fünf und zehn Jahren nach einer Statistik der Internationalen Gesellschaft für Herztransplantation (ISHLT) 80, 65, bzw. 45%.

Diese Fortschritte sind maßgeblich auf die Eindämmung von Abstoßungsreaktionen durch Steroide und die Weiterentwicklung von Immunsuppressiva zurückzuführen sowie auf die erfolgreiche Bekämpfung schwerer Infekte.

Mit der Steigerung der Langzeit-Überlebensrate gewann die TVP an Bedeutung, da sie heute als der wichtigste limitierende Faktor des Langzeiterfolges nach erfolgter Herztransplantation angesehen werden muss. Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um eine besonders schnelle und stark prog-

diente Arteriosklerose der Kranzgefäße des Spenderherzens. Solche Gefäßveränderungen sind auch von anderen Organübertragungen her nicht unbekannt [145], bei der Herztransplantation stellt sich das Problem aber in besonderer Schärfe, da die Erkrankung zum Tod des Patienten führen kann. Die Inzidenz der Erkrankung wird unterschiedlich angegeben mit 5-21% pro Lebensjahr nach Transplantation [43][74][77][142][176] bzw. mit etwa 33% aller Transplantations-Patienten; Johnson et al wie auch Gao et al [101][79] gehen davon aus, dass viele Patienten kurz nach der Transplantation und fast alle Langzeit-Überlebenden eine signifikante TVP haben [3][6], wobei das Entstehen einer TVP innerhalb des ersten Jahres (Chamorro et al sprechen hier von 50% der Patienten [35][105]) nach Transplantation mit einer schlechten Langzeitprognose verbunden ist [76]. Die Erkrankung verläuft typisch unauffällig [55], Frühsymptome, wie z.B. Angina pectoris, sind auf Grund der operationsbedingten Denervierung des Herzens selten feststellbar; überwiegend kommt es zu klinisch stummen Myocardischämien. Die Diagnose wird häufig erst bei der Autopsie der Spenderherzen gestellt, besonders trifft dies auf die Fälle in den ersten Monaten nach der Herztransplantation zu. Hierbei zeigt sich am Spenderherzen ein breites Spektrum der durch die Transplantationsvaskulopathie hervorgerufenen Gefäßveränderungen, die einerseits fokal auftreten, andererseits aber auch diffus das gesamte Gefäß betreffen. Neben einer mäßigen Verbreiterung der Gefäßintima werden auch obliterierende Stenosen und nekrotisierende Vaskulitis sowie komplexe Plaques mit Lipideinlagerungen festgestellt. Histologisch zeigen sich diffuse Intimaverdickungen, eine Proliferation von glatten Muskelzellen, Makrophagen und T-Lymphozyten [101]. Mit zunehmendem Transplantatalter werden vermehrt Lipid- und Kalkeinlagerungen beschrieben [26].

## **1.2 Histologische Charakterisierung**

In den epicardialen Gefäßen entsteht die Lumeneinengung vornehmlich durch eine unterschiedlich starke, meist konzentrische Verdickung der Tunica intima, wobei die Tunicae media und adventitia normal oder sogar leicht verschmälert erscheinen [98]. Die dazwischenliegenden Membranae elasticae interna und externa sind in den frühen Phasen der TVP funktionsfähig und der Norm entsprechend 1 – 2 µm breit [98]. Die Verdickungen der Intima bestehen aus Bindegewebe und modifizierten Muskelzellen, die durch Spalten in der Membrana elastica interna aus der Tunica media eindringen. Manchmal lassen sich vereinzelt lipidreiche Makrophagen, sog. Schaumzellen, in fortgeschrittenen Stadien auch Cholesterinkristalle nachweisen. Morphologisch sind die Endothelzellen meist intakt, häufig zeigen sie Zeichen einer Aktivierung [101]. Vereinzelt werden auch kleinere Lymphozytenester subendothelial und perivaskulär gefunden, die aber nur im Stadium der akuten Abstoßung Aktivierungszeichen aufweisen, während sie sonst inaktiv sind.

Die genannten Veränderungen finden sich im Gegensatz zur gewöhnlichen Artherosklerose auch an intramural gelegenen Abschnitten und kleinelumigen Seitenästen der epicardialen Gefäße.

## **1.3 Pathogenetische Faktoren**

### **Immunologische Faktoren – Pathophysiologie**

Die exakte Pathogenese der TVP ist noch unklar. Pathologische Studien zeigen, dass die TVP eine große Bandbreite morphologischer Besonderheiten aufweisen kann [116]. Johnson et al. [101] berichten auf der Grundlage von 61 Transplantationspatienten über pathologische Veränderungen in den



Koronararterien. Gemessen an der Ausbreitung der „coronary lesions“ können 2 Gruppen morphologischer Muster unterschieden werden:

66% der Verletzungen werden einer fibrösen Intima-Verdickung oder artherosklerotischen Veränderungen in großen oder mittleren epikardialen Gefäßen zugeordnet. Diffuse Intima-Verdickungen und diffuse nekrosierende Vaskulitis des gesamten Koronarastes werden bei 22% der Patienten festgestellt; bei 12% der Patienten ergibt sich kein pathologischer Befund.

Ähnlich weit gefächerte Befunde, dass die Intima-Verdickung nicht gleichmäßig auf den gesamten Koronarbaum verteilt ist, sondern dass sie verschiedene Koronararterien und Segmente bei dem gleichen Patienten in unterschiedlichem Ausmaß befallen kann, ergeben sich auch in anderen Studien [116].

Obwohl die Pathogenese der TVP in ihren Einzelheiten noch immer unklar ist, geht man davon aus, dass höchstwahrscheinlich eine immunologisch bedingte Gefäßerkrankung [19] der Ausgangspunkt für weitere multifaktorielle Schädigungen ist. Bereits 1995 beschrieben Klauss et al ausführlich [114] die große Bandbreite morphologischer Besonderheiten [101]. Die Annahme lässt sich argumentativ dadurch stützen, dass der Befall meist diffus ist [114][116] und auf die Koronargefäße des Spenders beschränkt bleibt.

Man nimmt heute an, dass die TVP durch eine Endothelverletzung [13] ausgelöst wird. Bei dem dann folgenden höchstwahrscheinlich immunologischen Geschehen erkennt das Immunsystem des Empfängers Antigene der Spenderendothelzellen und eröffnet eine Kaskade von Immunreaktionen, die zu Endothelschädigung und Intimaproliferation führen. Die Entstehung und das Voranschreiten werden von diesem Ansatz her hauptsächlich von den immunologischen Eigenschaften des Spenders beeinflusst.

Das Empfängerimmunsystem erkennt die fremden Antigene der Spenderendothelzellen und reagiert auf diese, wobei sich die Immunantworten erweitern und verstärken. Da das Endothel zerstört wird, was zu einer Intimaproliferation führt, kann die gesamte Reaktionskaskade auch als physiologische nichtspezifische Entzündungsantwort betrachtet werden, an der wahrschein-

lich hauptsächlich T-Lymphozyten beteiligt sind. Diese wiederum aktivieren Zytokine, die zur Vermehrung von Entzündungszellen und zur Expression von Antigenen auf vaskulären Spenderzellen beitragen. Auch MHC-Klasse II – Antigene, die auf den Spenderendothelzellen im Experiment exprimiert werden und dort eine TVP auslösen, können den für die TVP verantwortlichen Bereich des Immunsystems stimulieren. Weitere Beobachtungen bei der Entstehung der TVP beschreiben Labarrere [126] und Rabinowitsch [164]: Sie können eine Expression von vaskulären Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1) bei transplantierten Patienten und eine signifikante Korrelation zwischen ICAM-1-Expression und einer angiographisch darstellbaren TVP nachweisen.

Bekannt ist auch, dass die Remodeling-Kapazität des Koronargefäßes maßgeblich ist für den Zeitpunkt der Entstehung der TVP [84][130]. Inwieweit genetische Faktoren eine Rolle spielen [50], muss noch weitergehend untersucht werden.

Als weitere potentiell bedeutende Risikofaktoren bei der Entstehung der TVP sind klinische Faktoren zu nennen. Dazu gehören spezifische Patientencharakteristika wie Alter und Geschlecht. Beim Spender kommen die Ischämiezeit sowie eine eventuelle präexistente koronare Herzerkrankung hinzu. Beim Empfänger werden die Grunderkrankung, Begleiterkrankungen des Herz-Kreislaufsystems - insbesondere arterielle Hypertonie und Adipositas -, Hyperlipidämie, Insulinresistenz sowie eine Zytomegalieviren-Infektion als potentiell bedingende Faktoren bei der Entstehung der TVP diskutiert [102][64][77][106].

Hinsichtlich der klassischen kardialen Risikofaktoren kann bisher in Studien eine Assoziation sowohl von neu aufgetretenem Diabetes mellitus als auch von Lipidstoffwechselstörungen zur TVP nachgewiesen werden [35].

So werden erhöhte Cholesterin- bzw. Triglyceridwerte, ein erhöhter LDL/HDL-Quotient sowie eine gestörte Glukose-Toleranz und Insulinresis-

tenz am häufigsten im Zusammenhang mit der TVP beobachtet [89][106][197][200].

Die Ischämiezeit, also die Zeitdauer zwischen Ex- und Implantation des Spenderherzens wird als wesentlicher Risikofaktor bei der Entstehung der TVP diskutiert, da hier bereits eine Endothelschädigung stattfinden kann [46][127]. Die entstehenden freien Sauerstoffradikale verursachen die Aktivierung von Empfängerleukozyten und –makrophagen, wodurch die Entstehung der TVP begünstigt wird. In früheren Studien wird allerdings die Ischämiezeit als begünstigender Faktor für die Entstehung einer TVP angezweifelt [11].

Auch bereits bestehende atherosklerotische Veränderungen des Spenderherzens, sog. „donor transmitted disease“ [207][194], triggern die spätere Entstehung der TVP nicht [31]. Der im Langzeitverlauf bei diesen Patienten gemessene höhere Stenosegrad der Koronararterien beruht nicht auf einer schnelleren Progression der Erkrankung, sondern auf dem bei diesen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Transplantation bestehenden höheren Ausgangswert [129].

Eine Zytomegalie-Infektion scheint nach derzeitigen Kenntnissen keinen Einfluss auf Entstehung und Entwicklung der TVP zu haben [88].

Ein Einfluss der Anzahl und Stärke der zellulären Abstoßungsreaktionen [141] wird diskutiert.

Neu entwickelte Immunsuppressiva können die Überlebensrate nach Herztransplantation verbessern. So zeigt sich zum Beispiel unter Mycophenolat Mofetil eine verminderte Progression der TVP [58][122] [61]. Kaczmarek et al. [103] beobachteten in einer Studie einen präventiven Effekt des Medikaments.

Im Vergleich des neueren Calcineurinhemmers Tacrolimus (FK 506) mit dem Calcineurinhemmer Ciclosporin kann eine Überlegenheit des FK 506 bzgl. einer Intimaverdickung nachgewiesen werden [159]. Eine verringerte

Progression der TVP zeigt sich sowohl unter Tacrolimus (FK506) [215] als auch unter Sirolimus (Rapamycin) [133].

Aus der neuen Gruppe der Proliferations-Signal-Inhibitoren (mTOR Inhibitoren, die die Proliferation von T-Zellen und glatten vaskulären Muskel- und Endothelzellen hemmen), weisen Sirolimus (Rapamycin) [107] und insbesondere Everolimus (Certican) [59][27] [57] [54][198] eine präventive Wirkung hinsichtlich der Entwicklung einer TVP [56] auf.

## **2 Methodik**

### **2.1 Diagnostische Verfahren zur Beurteilung der Koronarmorphologie und Funktion**

Die besonderen Probleme, die sich einer frühzeitigen Erkennung der TVP entgegenstellen, sind in zahlreichen Studien ausführlich erörtert worden [112][113][116][118][119][176][194][195]. Da klinische Anzeichen, wie die bei fortgeschrittener Atherosklerose auftretende Angina-pectoris-Symptomatik, bei dem operationstechnisch bedingten denervierten Spenderherz nicht oder nur minimal auftreten, ist die Genauigkeit und Verlässlichkeit der Diagnose nach wie vor von größter Bedeutung.

Ruhe-EKG, Ergometrie, Myokardszintigraphie, Radionuklidszintigraphie sowie Ruhe-Echokardiographie liefern keine ausreichende Sensitivität und Spezifität für ein TVP-Screening von transplantierten Patienten [46]. Hierauf wird in der Diskussion nochmals ausführlich eingegangen werden.

#### **2.1.1 Invasive Methoden**

##### **2.1.1.1 Koronarangiographie**

Aus den o.g. Gründen wird in den meisten Transplantationszentren routinemäßig zumindest einmal jährlich die Koronarangiographie durchgeführt. Das bei dieser Methode nach Injektion von röntgendichtem Kontrastmittel gewonnene Luminogramm zeigt Diameterveränderungen im Gefäßverlauf der herzversorgenden epikardialen Arterien. Koronargefäßveränderungen, die angiographisch feststellbar sind, treten nach Constanzo et al. [43] bei ca.

11% der Patienten bereits ein Jahr nach HTX auf, bei 45% der Patienten nach 4 Jahren.

Die Aussagekraft der Koronarangiographie ist jedoch deutlich begrenzt: Pathologische Veränderungen mit gleitender und nicht abrupter Veränderung im Gefäßverlauf können lange Zeit nicht erkannt werden; dies betrifft sowohl das Remodeling (Gefäßverdickung auf der einen mit kompensatorischer Dilatation auf der anderen Seite, der sog. Glagov-Effekt [85]), wie auch den diffusen Befall der gesamten Gefäßstrombahn mit gleichmäßiger Lumenreduktion in den benachbarten Segmenten.

Weiterhin wurde bereits vielfach darauf hingewiesen, dass die Koronarangiographie sowohl die Inzidenz wie auch die Ausprägung der TVP unterschätzt [100][170][205][209].

#### **2.1.1.2 Ultraschalldiagnostik**

Seit den grundlegenden Arbeiten von Bom et al. [19] gewann die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung rasch an Bedeutung. Während die Angiographie nur einen Überblick über das Gefäßlumen gibt, ermöglicht es die Ultraschalldiagnostik, die Gefäßwand in vivo morphologisch zu beurteilen. Die Quantifizierung der TVP erfolgte bisher fast ausschließlich plaquebezogen an Hand der semiquantitativen Stanford-Klassifikation [190]. Durch die intravaskuläre Ultraschallbildgebung kann jedoch noch keine unmittelbare Aussage über die hämodynamische Wirksamkeit und physiologische Wertigkeit der festgestellten Gefäßveränderungen gemacht werden. Dazu sind spezielle Funktionsuntersuchungen erforderlich.

### **2.1.1.3 Intrakoronare Doppler-Flussmessung**

Die intrakoronare Doppler-Flussmessung erlaubt durch ihre technische Anordnung (12 MHz Ultraschallkristalle, montiert auf eine 0,014 inch Angioplastic Führungsdraht) [33] die Bestimmung des koronaren Blutflusses als Funktionsparameter der Integrität der Mikrozirkulation in nahezu allen Bereichen des epikardialen Gefäßlumens. [10].

## **2.1.2 Nichtinvasive Methoden**

### **2.1.2.1 Positronenemissionstomographie (PET)**

Mit der Positronenemissionstomographie (PET) lassen sich die absolute Flussrate pro Gramm Gewebe und damit der myokardiale Stoffwechsel bestimmen [167][180]. Diese Methode wurde im hier untersuchten Patientenkollektiv nicht angewandt, weshalb in der vorliegenden Arbeit nicht ausführlicher darauf eingegangen wird.

### **2.1.2.2 Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE)**

Die Kombination von Echokardiographie und Medikamentengabe (Dobutamin) führt bei dieser Methode durch das bei höherer Dosierung entstehende Missverhältnis von Sauerstoffangebot und –bedarf zu Wandbewegungsstörungen des Myokards, die sich im Echokardiogramm darstellen lassen [42][71][128].

## **2.2 Zielsetzung und Fragestellung**

1. Es wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die Dobutamin-Stressechokardiographie und die Doppler-Flussmessung eine sichere Methode zur frühzeitigen Erkennung einer TVP (in dieser Arbeit koronarangiographisch oder durch intravaskulären Ultraschall gesichert) darstellen.
2. Unter Einbeziehung von Ergebnissen der Koronarangiographie, des intravaskulären Ultraschalls sowie Berücksichtigung und Analyse potentieller klinischer Determinanten der Transplantationsvaskulopathie erfolgte dann die vergleichende funktionelle Beurteilung von intrakoronarer Doppler-Flussmessung und Dobutamin-Stressechokardiographie.

Eine grundlegende Untersuchung ätiologischer Faktoren, die an Entstehung, Ausprägung und Fortschreiten der TVP beteiligt sind, wurde in dieser Studie nicht durchgeführt.

## **2.3 Patientenkollektiv**

Die Studiengruppe bestand aus 51 Patienten (40 Männer und 11 Frauen), die zwischen dem 05.11.1985 und dem 15.02.1996 transplantiert wurden; es wurde die orthotope Technik nach Lower und Shunway angewandt. Im Rahmen der regelmäßigen Nachuntersuchungen wurden die Patienten ausgewählt, bei denen gleichzeitig eine Doppler-Fluss-Untersuchung, eine Dobutaminstressechokardiographie und als wichtige Referenzmethode eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung durchgeführt wurden. In jedem Fall waren die entsprechenden apparativen und patientenspezifischen Voraussetzungen für die genannten Methoden gegeben. Bei 71 von 92 Untersuchungen



gen wurde zusätzlich zur Koronarangiographie eine Biopsie durchgeführt; auch darauf wurde, bezogen auf den ermittelten Angio-Grad als Referenzmethode, zurückgegriffen. Auf Grund dieser Vorgabe lagen die jeweiligen Untersuchungen unterschiedlich in der Skala der Nachuntersuchungen wie die folgende Tabelle 1 zeigt.

Tab. 1: Anzahl der Nachuntersuchungen (NU) / zeitlicher Abstand zu HTX

	Anzahl der nachuntersuchten Patienten	n-te Nachuntersuchung (NU)				Abstand zu HTX (Monate)
		Erste NU	Zweite NU	Dritte NU	Vierte NU	
<b>Eine Nach-Untersuchung</b>	23	8	10	5	---	1 - 109
<b>Zwei Nach-Untersuchungen</b>	15	12	14	3	1	1 - 131
<b>Drei Nach-untersuchungen</b>	13	13	13	10	3	1 - 108

Alle Patienten erhielten eine standardisierte Basis-Immunsuppression mit Cyclosporin, Prednison und/oder Azathioprin. Die Untersuchungen wurden am Morgen in nüchternem Zustand durchgeführt. Die letzte Medikamenteneinnahme lag mindestens 12 Stunden zurück, mit Ausnahme antihypertensiver Medikation, die bis zum Untersuchungstag eingenommen werden konnte. Allerdings mussten  $\beta$ -Blocker mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt werden, da  $\beta$ -Blocker die inotrope und chronotrope Reaktion auf Dobutamin verringern [30] und sich negativ auf die Sensitivität der DSE auswirken [208].

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung volljährig. Eine schriftliche Einverständniserklärung zu den Herzkatheteruntersuchungen lag vor.

Die Studie wurde entsprechend den Richtlinien der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München durchgeführt.

## **2.4 Mögliche Einflussfaktoren**

### **2.4.1 Empfänger- und Spendercharakteristika**

#### **2.4.1.1 Alter der Spender und Empfänger**

Das Alter der Spender in Jahren zum Zeitpunkt der Explantation wurde als Spenderalter bezeichnet; dieses war aus der zentralen Spenderkartei des Transplantationszentrums zu eruieren; ebenso konnte es aus den Patientenakten zur IVUS-Untersuchung ermittelt werden.

Das Empfängeralter gab das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation an; es konnte der Patientenkartei entnommen werden; Empfängeralter 1 (bzw. 2 oder 3) war das Alter der Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt bei der 1., 2., bzw. 3. Nachuntersuchung; diese Daten waren ebenfalls der Patientenkartei zu entnehmen.

#### **2.4.1.2 Spender- und Empfänger-geschlecht**

Auch das Geschlecht von Spendern und Empfängern konnte den Patientenkarteen bzw. der Spenderkartei des Transplantationszentrums entnommen werden.

### **2.4.1.3 Grunderkrankungen**

Diejenigen kardialen Erkrankungen der Empfänger, die zur Notwendigkeit einer Transplantation geführt haben, wurden als Grunderkrankung wiederum der Patientenkartei entnommen. Hier gab es 3 Kategorien: Kardiomyopathie, KHE, Andere.

## **2.4.2 Allgemeine Risikofaktoren**

### **2.4.2.1 Arterieller Hypertonus**

Erhöhte Blutdruckwerte bei transplantierten Patienten sind relativ häufig zu beobachten. Da ein Hypertonus auch die Entwicklung von Arteriosklerose begünstigt, muss von einem negativen Einfluss auf die Entstehung und das Voranschreiten der TVP ausgegangen werden. Es wird vermutet, dass ein Zusammenhang mit dem denervierten Herzen oder mit der Einnahme von Pharmaka besteht, eine eindeutige Zuordnung ist bisher jedoch noch nicht möglich [201][210].

In dieser Studie wurde ein arterieller Hypertonus angenommen, wenn eine entsprechende medikamentöse antihypertensive Therapie durchgeführt wurde.

### **2.4.2.2 Erhöhte Lipidwerte**

Auch dieser Risikofaktor ist von wesentlicher Bedeutung für die Entwicklung einer Arteriosklerose und muss somit als wahrscheinlicher Mitverursacher der TVP gesehen werden. Die laborchemischen Untersuchungen der transplantierten Patienten wurden im Zentrallabor der Medizinischen Klinik Innenstadt nach etablierten Methoden durchgeführt. Als Grenzwerte wurden

die für KHK Patienten gültigen Werte von < 180mg/dl für Gesamtcholesterin, > 40 mg/dl für HDL Cholesterin, < 100 mg/dl für LDL Cholesterin und < 200mg/dl für Triglyzeride herangezogen.

#### **2.4.2.3 Diabetes mellitus**

Hier handelt es sich wieder um einen wesentlichen Risikofaktor, der bereits bei der koronaren Herzkrankheit eine bedeutende Rolle spielt. Dabei ist zu beachten und entsprechend zu differenzieren, dass bei transplantierten Patienten nicht nur die sonst fast ausschließlich genetischen bzw. alimentären Bedingungen Auslöser der Krankheit sind, sondern dass auch ein medikamenteninduzierter Diabetes mellitus auf Grund langjähriger Steroideinnahme zur Immunsuppression eine wichtige Rolle spielen kann.

Chamorro et al. zeigen, dass ein neu auftretender Diabetes mellitus mit einer TVP assoziiert ist [35].

In der vorliegenden Studie wurde ein Diabetes mellitus angenommen, wenn eine entsprechende Therapie in Form von Diät, Medikamenten oder Verringerung der Steroidgaben erforderlich war.

#### **2.4.2.4 Transplantationszeit**

Als Transplantationszeit galt die Zeit in Monaten vom Zeitpunkt der Transplantation bis zur jeweiligen Einzeluntersuchung.

#### **2.4.2.5 Akute Abstoßungsreaktionen**

Nach den Richtlinien der „International Society of Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) werden gewebstypische Veränderungen im Sinne ei-

ner akuten Abstoßungsreaktion in 4 Kategorien eingeteilt, s.Tab. 1. Eine Abstoßungsreaktion war zum Zeitpunkt der Untersuchung als nicht mehr gering zu bezeichnen, wenn sie den Grad 1B überschritt und damit als therapiepflichtig definiert wurde. Die retrospektive Auswertung der Patientenakten, d.h. der histopathologischen Untersuchungen und der Ergebnisse der Endomyokardbiopsien, war die Grundlage für die Zuordnung der Patienten zu den Abstoßungskategorien.

Tab. 2 : Histologische Graduierung der akuten zellulären Abstoßung nach ISHLT [24]

<b>Stärke der Abstoßung</b>	<b>Histologische Charakterisierung</b>
0	Keine Abstoßung
1A	Fokales, perivaskulär oder interstitielles Infiltrat ohne Nekrose
1B	Diffuses, aber geringgradiges Infiltrat ohne Nekrose
2	Ein einzelner scharf umschriebener Fokus mit entzündlichen Infiltraten (große, aggressive Lymphozyten) mit fokalem Untergang von Myozyten
3A	Multifokale, aggressive Infiltrate mit/oder Untergang von Myozyten
3B	Diffuser Entzündungsprozess mit Nekrosen
4	Diffuse aggressive polymorphe Infiltrate ± Ödeme ± Hämorrhagien ±Vaskulitis mit Nekrose

Da höhergradige Abstoßungsreaktionen (> Grad 1A nach ISHLT) die echokardiographischen Parameter verändern können i.S. von Zunahme der linksventrikulären Wanddicken bzw. Abnahme der Auswurfraction

[20][38], geringgradige Abstoßungsreaktionen  $\leq 1A$  nach ISHLT jedoch normalerweise keine Auswirkung auf die myokardiale Kontraktion zeigen, wurden nur Patienten mit bioptisch gesicherten Abstoßungsreaktionen  $\leq 1A$  ISHLT in diese Studie aufgenommen.

Die Rechtsherzbiopsie erfolgte wie üblich über einen femoralen Zugang im Rahmen der Koronarangiographie.

### **2.4.3 Medikation**

Alle Patienten erhielten eine immunsuppressive Medikation (Cyclosporin oder Tacrolimus, kombiniert mit Azathioprin und/oder Prednison und/oder Mycophenolat). Als antihypertensive Therapie wurden ACE-Hemmer, Diuretika sowie Calciumantagonisten einzeln oder in Kombination eingesetzt. Lipidsenker wurden in 29 Fällen gegeben, in erster Linie  $\beta$ -HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ( $n = 28$ ).

Verabreichung von Antidiabetika in oraler Form bzw. eine diätetische Einstellung erfolgten bei 6 Patienten; in 16 Fällen lag ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus vor.

Mit Plättchenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure oder Tiklopidin) wurden 29 Patienten dauerbehandelt, 2 Patienten waren bei Z.n. tiefer Beinvenenthrombose mit Phenprocoumon antikoaguliert .

Das Absetzen der Medikamente erfolgte nach allgemein anerkannten Maßgaben:

- Untersuchung im Nüchtern-Zustand
- Mindestabstand zur letzten Medikamentengabe 12 h
- Mindestabstand zur letzten Einnahme von  $\beta$ -Blockern 24 h (wegen Einfluss auf die Aussagekraft der DSE) [30][208]

- Absetzen von Phenprocoumon mindestens 1 Woche vor invasiven Untersuchungen; der Quick-Wert musste mindestens 60% betragen.

## **2.5 Referenzuntersuchungen**

### **2.5.1 Koronarangiographie**

Entsprechend der Zielsetzung der Arbeit, die diagnostische Leistungsfähigkeit der DSE und der Doppler-Flussmessung vergleichend zu erfassen, wurden die derzeit wichtigsten Verfahren zur Erkennung der TVP, die Koronarangiographie und der intravaskuläre Ultraschall herangezogen.

Für alle Patientenuntersuchungen lagen aktuelle Koronarangiographiebefunde vor; die Untersuchung erfolgte nach der üblichen Methode mittels 8-F-Katheter, der über einen femoralen Zugang in die Koronarien eingeführt wurde. Deren biplane Projektion erfolgte unter Verwendung eines nichtionischen Kontrastmittels. Die Auswertung durch zwei Untersucher entsprach den standardisierten Anforderungen.

Die Einteilung der Befunde in 4 Angio-Grade wird in zahlreichen Studien verwendet [119] und gilt daher ebenfalls als Standard:

- Angio Grad 1:       Normaler Koronarbefund
- Angio Grad 2:       Wandunregelmäßigkeiten ohne Lumeneinengung
- Angio Grad 3:       Lumenreduktion bis maximal 50%
- Angio Grad 4:       Lumenreduktion über 50% bzw. diffuse Rarefizierung des Gefäßbaums

Angiograde > 1 wurden als positiv im Sinne einer vorhandenen TVP betrachtet. [119]

### 2.5.2 Intravaskulärer Ultraschall

Bei allen Patientenuntersuchungen wurde eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Zunächst wurde das zu untersuchende Gefäß durch die intravasale Nitroglyceringabe maximal dilatiert. Die Darstellung erfolgte dann durch einen rotierenden 30 MHz-Schallkopf (CIVIS, Sunnyvale, USA), der mittels eines PTCA Führungsdrahtes in das Gefäß möglichst weit nach distal vorgeschoben wurde; bei kontinuierlich-langsamem, motorgesteuertem und angiographisch kontrolliertem Zurückziehen des Schallkopfes in einem standardisierten Verfahren erhielt man Querschnittsbilder der einzelnen Gefäßabschnitte, von denen diejenigen mit der deutlichsten Intimaveränderung (bei möglichst zentraler Schallkopflage) ausgewählt und auf Videoband aufgezeichnet wurden.

Für diese Studie wurde das Bildmaterial noch manuell am PC nach standardisierten Kriterien ausgemessen und damit die Intimadicke festgestellt; eine Digitalisierung war zur Zeit der Datenerhebung noch nicht möglich. Der IVUS-Grad bezeichnete nach der modifizierten Stanford-Klassifikation [116][170][190] als Zusammenführung von Intima-Verdickung und zirkumferentieller Ausdehnung das Ausmaß des Intima-Befalls.

Tab. 3: Modifizierte Stanford-Klassifikation (IVUS-Grad)

IVUS-Grad	Intiamdicke	Zirkumferentielle Ausdehnung
1	Keine Verdickung	
2	< 0,3 mm	< 180°
3	< 0,3 mm	≥ 180°
4	0,3 – 0,5 mm	< 180°
5	0,3 – 0,5 mm	≥ 180°
6	> 0,5mm	0 - 360°



Maximal wurden bei den Patienten 9 Koronarsegmente ausgewertet, die geringste Zahl waren 2 Segmente.

Der mittlere IVUS-Grad definierte sich als Summe der Grade der untersuchten Segmente / Anzahl der untersuchten Segmente. Der höchste IVUS-Grad 6 trat insgesamt 17-mal auf.

Weiterhin wurden der Intima-Index und der mittlere Intima-Index bestimmt:

$$\text{Intima-Index} = \frac{\text{Intimafläche} \times 100}{\text{Fläche des Gefäßdurchschnitts}}$$

$$\text{Mittlerer Intima-Index} = \frac{\text{Summe der Intima-Indizes}}{\text{Anzahl der untersuchten Segmente}}$$

## 2.6 Gruppenbildung

Grundsätzlich wurden zwei Patientenkollektive gebildet, deren Zuordnung sich wie folgt darstellte: Patienten, bei denen nach den Ergebnissen der IVUS bzw. der Koronarangiographie eine TVP vorlag, wurden in die Gruppe TVP + eingeordnet, für alle anderen wurde die Gruppe TVP - gebildet. Die Gruppe TVP - umfasste 30 Patientenuntersuchungen, d.h. hier lagen keine Anomalien im Koronarangiogramm vor und der mittlere IVUS-Grad war  $\leq 3$  entsprechend der modifizierten Stanfordklassifikation [116]. Die größere Gruppe TVP + umfasste 62 Patientenuntersuchungen.

Nach den Ergebnissen der Referenzmethoden Koronarangiographie und IVUS wurden also folgende Untersuchungsgruppen gebildet:

- |                |                                      |
|----------------|--------------------------------------|
| - TVP + :      | ANGIO-Grad > 1 [115][186] und / oder |
| (n = 62 Unter- | IVUS-Grad > 3 [118][186]             |
| suchungen)     |                                      |
|                |                                      |
| - TVP - :      | ANGIO-Grad $\leq 1$ und              |
| (n = 30 Unter- | IVUS-Grad $\leq 3$                   |
| suchungen)     |                                      |

Für die DSE wurde als pathologisch im Sinne einer TVP angesehen, wenn

- in der zweidimensionalen Echokardiographie ein Wandbewegungsscore-Index  $> 1$  ermittelt wurde und / oder wenn
- bei der M-Mode Echokardiographie einer der gültigen Normwerte unterschritten wurde:

Tab. 4: Normwerte der M-Mode-Parameter, entsprechend der umfangreichen Untersuchungen von Spes et al. [184]

Wanddicken-Zunahme		Unterer Normwert
Septum	Ruhe (vor Belastung)	17,2%
	max. (max. HF unter DSE)	45,9%
LVH	Ruhe	41,6%
	max.	67,6%
LV-Diameter-Verkürzung	Ruhe	25,5%
	max.	39,9%

Für die Doppler-Flow-Messung galt es heraus zu finden, ob eine Beziehung besteht zwischen den Messergebnissen und pathologischen Befunden aus den DSE-, IVUS- bzw. Koronarangiographieuntersuchungen.

Weiterhin wurden die ermittelten Ergebnisse zu den seriellen Untersuchungen in Bezug gesetzt: Da in der Arbeit eine spezielle Patientenselektion vorgenommen wurde (s. oben, Einschlusskriterien: es wurden nur Patienten betrachtet, bei denen nach HTX gleichzeitig eine IVUS-, DSE- und Doppler-Flow-Untersuchungen durchgeführt wurden), erschien es nicht sinnvoll, den Längsschnitt an der n-ten Nachuntersuchung zu orientieren; es wurden vielmehr die Zeitabschnitte nach HTX zusammengefasst, in denen die Untersuchungen gehäuft auftraten (vgl. Abb. 7). Es ergaben sich daraus Gruppe 1: 0 – 2 Monate nach HTX, Gruppe 2: 10 – 28 Monate nach HTX, Gruppe 3:  $\geq 35$  Monate nach HTX.

## **2.7 Grundlagen und technische Voraussetzungen**

### **2.7.1 Dobutamin-Stress-Echokardiographie**

In der kardialen Ischämiediagnostik werden seit den 30er Jahren Belastungsuntersuchungen durchgeführt; herztransplantierte Patienten sind aber häufig nicht oder nur bedingt (aus-) belastbar: häufig besteht eine reduzierte körperliche Belastbarkeit, die neben der langen präoperativen Dekonditionierung im Rahmen der Grunderkrankung auch auf die Langzeittherapie mit Steroiden zurückgeführt werden kann. Dazu kommt, dass der Anstieg der Herzfrequenz herztransplanteder Patienten bei körperlicher Belastung auf Grund der kardialen Denervierung überwiegend über Plasmakatecholamine, also insgesamt verspätet, veranlasst wird; dadurch kann die Ischämieschwelle nicht bei allen Patienten tatsächlich erreicht werden. Aus diesem Grund wird bei diesem Patientengut der ansonsten am häufigsten verwende-

te Funktionstest des Belastungs-EKGs durch die Stressechokardiographie ersetzt. Die unter Stressbedingungen auftretende Ischämiekaskade wurde bereits 1976 von Tauchert et al. [192] beschrieben als typische Kaskade von Ereignissen: Die Ischämie beginnt mit einer Flussheterogenität zwischen Subendokard und Subepikard, gefolgt von metabolischen Veränderungen; es folgen Störungen zunächst der diastolischen Relaxation, schließlich regionale Wandbewegungsstörungen und segmentale linksventrikuläre systolische Dysfunktionen; da diese Ereignisse vor dem Eintreten präkordialer Schmerzen registrierbar sind, ist die Stressechokardiographie in der nicht-invasiven Diagnostik von großer Bedeutung.

Allerdings stellt der bereits erwähnte, oftmals diffuse Gefäßbefall der TVP, bei dem auch die Mikrovaskulatur einbezogen sein kann, besondere Anforderungen auch an die pharmakologische Untersuchungsmethode; so eignet sich das vasodilatatorisch wirkende Pharmakon Dipyridamol, das eine Umverteilung des Koronarflusses (Steal-Phänomen) bewirkt, nur zur Diagnostik hochgradiger Stenosen; zum Screening von Frühformen der TVP oder diffusem Befall kann diese Methode nicht herangezogen werden.

Die häufigste Belastung erfolgt daher bei Transplantationspatienten mit dem positiv inotrop und chronotrop wirkenden Dobutamin; hierbei ist von Vorteil, dass die Analyse der regionalen Myokardfunktion die Beurteilung des Funktionsgrades nicht nur der großen Gefäße, sondern auch der Mikrovaskulatur erlaubt.

#### **2.7.1.1 Untersuchungsablauf**

Alle Patienten wurden in Linksseitenlage mit einem Vingmed CMF-750-Echokardiographiegerät unter Verwendung eines 2,5 MHz-Schallkopfes von parasternal und apikal untersucht. Die Klebe-Elektroden für die Brustwandableitung nach Wilson wurden um bis zu zwei Interkostalräume weiter kaudal angeordnet, um eine exakte Ableitung der echokardiographischen

Schnittebenen zu erzielen. Die EKG-Elektroden für die Extremitätenableitungen wurden ebenfalls am Oberkörper der Patienten symmetrisch angeordnet.

Neben der kontinuierlichen EKG-Monitorüberwachung erfolgte vor und nach Belastung und auf jeder Stufe eine Blutdruckmessung und die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs; die kontinuierliche Video-Aufzeichnung erfolgte durch HP SONOS 1500, Hewlett Packard Medical Division, Böblingen, Germany; das 2-D-Echokardiogramm wurde im parasternalen Längs- und Kurzachsenschnitt sowie im apikalen 2- und 4-Kammerblick registriert. Bei der Untersuchung wurden repräsentative Herzzyklen jeder einzelnen Ebene in Ruhe und unter Stress auch digitalisiert gespeichert. Die regionale Wandbewegungsanalyse erfolgte nach einem anhand anatomischer Orientierungspunkte entwickelten 16-Segmente-Schema [174]. Jedes Segment wurde nach einem 4-Punkte-Score beurteilt:

1 = normo-hyperkinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch. Als positiver Befund wurden betrachtet zum einen das Auftreten neuer Wandbewegungsstörungen in einem oder mehreren Segmenten und zum anderen die Ausdehnung bereits in Ruhe bestehender Wandbewegungsstörungen. Der gesamte Wandbewegungsscore wurde bestimmt als Summe aller Punktzahlen, der Wandbewegungsscore-Index als Summe aller Punktzahlen / Gesamtzahl aller beurteilten Segmente; auch hier erfolgte die Bestimmung in Ruhe, bei allen Belastungsstufen und bei maximaler Belastung. Bei gesunden Patienten ist bei Dobutaminstimulation eine Kontraktionszunahme und Zunahme der Wandverdickung des interventrikulären Septums und der Hinterwand zu erwarten.

Die linksventrikuläre FS (fractional shortening) wurde berechnet als (enddiastolischer – endsystolischer) / enddiastolischer Diameter.

Neben der qualitativen regionalen Wandbewegungsanalyse im zweidimensionalen Echokardiogramm wurde ein M-Mode Echokardiogramm über der parasternalen Längsachse abgeleitet, um die prozentuale systolische Wand-

dickenzunahme von Septum und Hinterwand zu quantifizieren. Der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Diameter und die endsystolische und enddiastolische Wanddicke des interventrikulären Septums und der Hinterwand wurden gemessen. Drei Messungen wurden gemittelt; die systolische Wandverdickung wurde berechnet als (endsystolische – enddiastolische) / enddiastolische Wanddicke, bzw. in Prozent als

$$\frac{\text{endsystolische} - \text{enddiastolische Wanddicke}}{\text{enddiastolische Wanddicke}} \times 100$$

Die Auswertung und Beurteilung der Untersuchung erfolgte durch 2 erfahrene, unabhängig voneinander arbeitende Untersucher ohne Kenntnis des Angiographiebefundes. Im Falle einer Diskrepanz wurde ein dritter erfahrener Untersucher zur Konsensbildung herangezogen.

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die pharmakologische Belastung bei den untersuchten Patienten mit Dobutamin. Koronarwirksame Substanzen wurden am Abend vor der Untersuchung abgesetzt. Wie auch bei anderen Studien praktiziert, wurde von dem üblichen Dobutamin-Dosierungsschema (5-10-20-30-40µg/kg /min in dreiminütigen Steigerungsstufen) [156] auf ein speziell für Transplantationspatienten zugeschnittenes Menge/Zeit-Schema übergegangen, das mit 5µg/kg KG/min beginnt und alle 5 Minuten um 5µg bis zu einer Maximaldosis von 40µg gesteigert wird, um die Ischämie zu erzeugen; die Kontraktionszyklen wurden während der Belastung kontinuierlich registriert, um eine Analyse in Ruhe und bei maximaler Belastung zu ermöglichen.

Die Belastung wurde abgebrochen, wenn die maximale Dosis von  $40\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$  KG oder die submaximale Belastungsfrequenz  $(220 - \text{Lebensjahre}) \times 0,85$  erreicht war. Ansonsten galten die üblichen Abbruchkriterien nach dem Belastungsstandard von Fletcher [69]:

- Absinken des systolischen Blutdrucks unter den Ruhewert
- Absinken des diastolischen Blutdrucks unter 40 mmHg
- Starkes Missbehagen des Patienten und / oder Wunsch des Patienten
- Technische Probleme

Als weitere Abbruchkriterien wurden in dieser Arbeit herangezogen:

- Erreichen der Maximaldosis von  $40\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  Dobutamin
- RR-Anstieg während DSE systolisch  $> 250\text{mmHg}$  bzw. diastolisch  $> 120\text{mmHg}$
- RR-Abfall systolisch  $< 80\text{mmHg}$
- kein weiterer Herzfrequenzanstieg über zwei Belastungsstufen
- Ansteigen der Herzfrequenz  $> 30 \text{ S}/\text{Min.}$  bis zur nächsten Belastungsstufe
- während der Belastung auftretende Rhythmusstörungen
- Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm oder eindeutige Ischämiezeichen im EKG.

EKG-Messungen (12-Kanal-EKG), Blutdruck-Messungen und Messung der Herzfrequenz erfolgten in Ruhe, jeweils zum Ende jeder Belastungsstufe sowie eine, zwei, drei, fünf und zehn Minuten nach Belastung; die Herzfrequenz (HF) wurde aus dem EKG bestimmt, die Blutdruckmessung erfolgte nach Riva-Rocci (RR). Das Druck-Frequenz-Doppelprodukt (DP) errechnete sich aus dem systolischen Blutdruck (RRs) und der Herzfrequenz.

Mittels M-Mode-Echokardiographie konnten die relevanten Werte zur Untersuchung von Wanddicke / Wanddickenzunahme des interventrikulären Septums und der linksventrikulären Hinterwand bestimmt werden [185][169].

Folgende Werte wurden auf Grund der genannten Messungen bestimmt und in dieser Arbeit verwendet:

- Interventrikuläres Septum:

- IVSd: Enddiastolische Dicke des interventrikulären Septums in mm
- IVSs: Endsystolische Dicke des interventrikulären Septums in mm
- $\triangle$ IVS: Wanddicke-Zunahme des Septums:  
IVSs – IVSd
- IVS%: Prozentuale Wanddicke-Zunahme des Septums:  $(IVS : IVSd) \times 100$

- Linke Hinterwand

- LHWd: Enddiastolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand in mm
- LHWs: Endsystolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand in mm
- $\triangle$ LHW: Wanddicke-Zunahme der linken Hinterwand:  
LHWs – LHWd
- LHW%: Prozentuale Wanddicke-Zunahme der linken Hinterwand:  
 $(LHW : LHWd) \times 100$



- Linker Ventrikel

- LVD: Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels  
in mm
- LVs : Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels  
in mm
- FS: Prozentuale Durchmesserverkürzung des linken  
Ventrikels:  
$$[(LVD - LVs) : LVD] \times 100$$

Die Zunahme der Wanddicken WDIVS bzw. WDLHW berechnet sich nach diesen Werten wie folgt:

Ventrikeldurchmesser und Durchmesserverkürzung

- EDD = enddiastolischer Diameter des linken Ventrikels in mm
- ESD = endsystolischer Diameter des linken Ventrikels in mm

Die Verkürzung des Diameters FS berechnet sich nach diesen Werten wie folgt:

Absolut in mm: FS = EDD – ESD mm

In Prozent: FS% =  $[(EDD - ESD) : EDD] \times 100$

### 2.7.1.2 Stress - Echokardiographie

Die Registrierung des 2-D Echokardiogramms erfolgte im parasternalen Längs- und Kurzachsenschnitt sowie im apikalen 2- und 4-Kammerblick. Repräsentative Herzzyklen jeder einzelnen Ebene wurden in Ruhe und unter

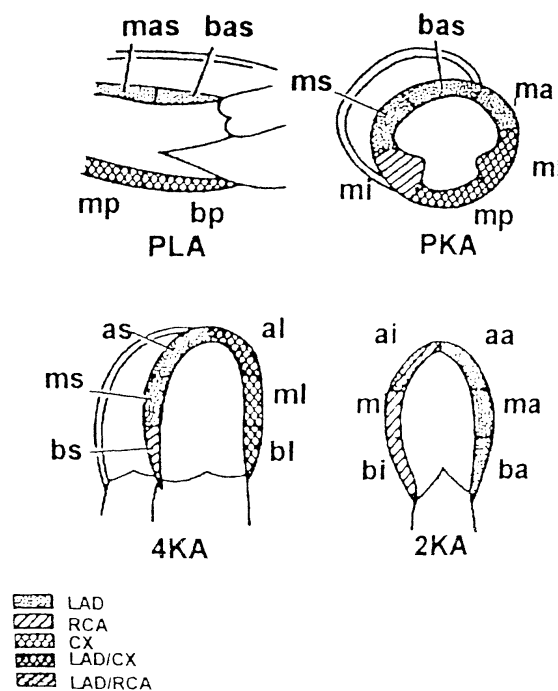
Stress dargestellt und digital gespeichert, so dass eine Beurteilung auf dem Bildschirm auch durch Simultan-Betrachtung erfolgen konnte. Die Messungen erfolgten für jeweils einen Herzzyklus in Ruhe, nach jeder Belastungsstufe, bei Höchstbelastung sowie nach einer, drei, fünf und zehn Minuten nach Ende der Belastung in jeder der vier Standardebenen.

### 2.7.1.3 Segmentmodell

Bei den Untersuchungen wurde das von der ASE (American Society of Echocardiography) empfohlene 16-Segmente-Modell verwendet [174].

Abb.1 stellt dieses Modell und die Zuordnung zu den drei großen epikardialen Koronararterien dar.

Abb.1: 16-Segmentmodell



Tab. 5: Segmente, Gefäßversorgung und Darstellung im UKG

	Segment		Gefäß	Untersuchungs-Ebenen			
1	basal anterior septal	bas	LAD	PLA			
2	mid anterior septal	mas	LAD	PLA	PKA		
3	mid septal	ms	LAD		PKA	4KB	
4	apical septal	as	LAD			4KB	
5	basal anterior	ba	LAD				2KB
6	mod anterior	ma	LAD		PKA		2KB
7	apical anterior	aa	LAD				2KB
8	basal septal	bs	RCA			4KB	
9	basal inferior	bi	RCA				2KB
10	mid inferior	mi	RCA		PKA		2KB
11	basal posterior	bp	CX	PLA			
12	mid posterior	mp	CX	PLA	PKA		
13	basal lateral	bl	CX			4KB	
14	mid lateral	ml	CX		PKA	4KB	
15	apikal lateral	al	LAD/CX			4KB	
16	apical inferior	ai	LAD/RCA				2KB

RCA = Arteria coronaria dextra; LAD = Ramus descendens anterior, Arteria coronaria sinistra; CX = Ramus circumflexus, Arteria coronaria sinistra; PLA = Parasternal-lange Achse; PKA = Parasternal-kurze Achse; 2KB = Zweikammerblick; 4KB = Vierkammerblick

#### 2.7.1.4 Semiquantitative Beurteilung mittels Wandbewegungsscore

Die Beurteilung der regionalen Kontraktion erfolgte semiquantitativ. Dabei wurde jedem Segment ein bestimmter Zahlenwert zugeordnet: Ein normokinetisches Segment erhielt den Zahlenwert 1, ein hypokinetisches den Wert 2, ein akinetisches den Wert 3 und ein unter Stresseinfluss dyskinetisch gewordenes Segment erhielt den Wert 4. Nun wurden die Bewertungszahlen sämtlicher beurteilten Segmente addiert, die Summe ergab den sog. Wandbewegungsscore. Um eine ausreichende Sicherheit bei der Beurteilung zu erhalten, wurden nur die Segmente gewertet, bei denen das entsprechende Wandbewegungsmuster in allen Schnittebenen nachgewiesen werden konnte.

Da folglich nicht immer alle Segmente herangezogen werden konnten, berechnete man den von der Anzahl der Segmente unabhängigen Wandbewegungsscore-Index, indem man die Summe der Bewertungszahlen aller beurteilten Segmente durch die Anzahl der beurteilten Segmente dividierte.

Die Auswertung der Wandbewegung erfolgte entsprechend den Ergebnissen des zweidimensionalen Echokardiogramms semiquantitativ nach dem in allen herkömmlichen Studien verwendeten Wandbewegungsscore bzw. dem von der Anzahl der Segmente unabhängigen Wandbewegungsscore-Index WBI [169] [184] [195].

- Wandbewegungsscore:	Summe der Bewertungszahlen aller bewerteten Segmente (WBS)
	Summe der Bewertungszahlen aller bewerteten Segmente (WBS)
- Wandbewegungsscore-Index: (WBSI)	----- Anzahl aller bewerteten Segmente

Bei normaler Myokardfunktion beträgt der Wandbewegungsscore-Index 1, bei Wandbewegungsstörungen ist der WBSI > 1.

Nach den Ergebnissen bisheriger Studien liegt die Sensitivität der Dobutamin-Stressechokardiographie zwischen 70% und 95%, die Spezifität zwischen 80% und 100% [154][19]. Stojkovic et al. [190] weisen auf die Notwendigkeit der gleichzeitigen Bestimmung der koronaren Flussreserve hin, da das Ausmaß einer Wandbewegungsstörung mit der funktionellen Flussreserve exakter korreliert als mit dem reinen Stenosegrad [17].

### **2.7.2 Intrakoronare Doppler-Flussmessung**

Bei allen Patienten wurde bei jeder Nachuntersuchung eine intrakoronare Dopplerflussmessung durchgeführt.

#### **2.7.2.1 Technik der Doppler-Flussmessung**

Grundlage der Messung der Blutflussgeschwindigkeit durch die Dopplertechnik ist eine einfache physikalische Erscheinung: Ultraschallwellen werden an den korpuskulären Blutbestandteilen reflektiert; Einfallswinkel der Ultraschallwellen auf den Blutstrom und Blutflussgeschwindigkeit bewirken eine Frequenzänderung, aus der sich mit Hilfe der Dopplergleichung die Blutflussgeschwindigkeit berechnen lässt.

$$V = (c \times \Delta f) / (2f_o \cos\theta)$$

Dabei ist:

- $v$  = Geschwindigkeit
- $c$  = Schallgeschwindigkeit im Blut (1,570m/s)
- $f$  = Frequenzverschiebung
- $f_o$  = Trägerfrequenz
- $\theta$  = Einfallswinkel der Schallwellen auf den Blutstrom

#### **2.7.2.2 Messung der koronaren Flussgeschwindigkeit**

Zunächst wurden bei den Patienten die Koronarangiographie und die rechtsventrikuläre Biopsie durchgeführt. Die Messung der koronaren Flussgeschwindigkeit erfolgte mit einem 0.014-inch Doppler angioplasty guidewire (Flo-Wire, Cardiometrics Inc., Mountain View CA). Der Doppler-Führungsdraht wurde in das proximale oder mittlere Segment der zu untersuchenden Koronararterie vorgeschoben. Am distalen Ende des Dopplerführungsdrahtes war ein piezoelektrischer Ultraschallkristall angebacht, der mit einer Trägerfrequenz von 15MHz arbeitete. Durch Anwendung der pulsed-Dopplertechnik und die entsprechende Verarbeitung der ausgesandten und empfangenen Schallwellen konnten die für die Bestimmung des Blutflusses wichtigen Werte bestimmt werden:

- IPV: maximale Blutflussgeschwindigkeit
- APV: zeitlicher Mittelwert der maximalen Blutflussgeschwindigkeit über zwei Herzzyklen

Als Vasodilators wurde Adenosin in der Dosis von 16 $\mu$ g verwendet, wodurch eine maximale Dilatation der koronaren Widerstandsgefäße erreicht werden konnte. Da Adenosin im Vergleich zu anderen Vasodilatorien (z.B. dem früher häufig verwendeten Dipyridamol) eine kurze Wirkungsdauer

hat, konnte ohne großen Zeitverlust eine Messwiederholung als Kontrollmessung durchgeführt werden.

### **2.7.2.3 Durchführung der Doppler-Flussmessung**

Nach der vorangegangenen Koronarangiographie wurde den Patienten zusätzlich Heparin verabreicht, um eine Verlängerung der Hämochronzeit auf über 250 s zu erreichen. Um den Doppler-Führungsdraht in die gewünschte Position des proximalen bzw. medialen Segments der zu untersuchenden Arterie zu bringen, wurde ein 8F Führungskatheter über die rechte oder linke Arteria femoralis bis auf die Höhe des linken Koronarostiums gelegt, durch den dann der Doppler-Führungsdraht vorgeschoben werden konnte.

Bei 24 der 52 Patienten wurden bei der ersten Nachuntersuchung sowohl die LAD wie auch die linke Arteria circumflexa (LCX) untersucht; bei 22 dieser Patienten erstreckte sich die Analyse nur auf die LAD, bei 5 Patienten nur auf die RCX, in einem Fall existierte keine Aufzeichnung.

Für die 27 Patienten, die in dem beobachteten Zeitraum ein zweites Mal nachuntersucht wurden, ergab sich folgende Verteilung:

10-mal beide Arterien, LAD und LCX, 12-mal nur die LAD und 4-mal nur RCX, einmal keine Aufzeichnung; bei den 13 Patienten mit einer dritten Nachuntersuchung wurden 8-mal beide Arterien, 4-mal die LAD, 1-mal die RCX analysiert.

Nach erfolgreicher Optimierung des Dopplersignals wurden 16µg des Vasodilatans Adenosin über den Führungskatheter appliziert. In 61 Gefäßen wurde nach Rückgang der Blutflussgeschwindigkeit auf den Ausgangswert die Messung wiederholt, um die Reproduzierbarkeit der Dopplerflussmessung zu testen.

Bei allen Messungen erfolgte die Dokumentation durch kontinuierliche Aufzeichnung der Geschwindigkeitsparameter, des phasischen Blutdrucks sowie des Elektrokardiogramms auf VHS-Videobänder sowie digital im Programm Filemaker-Pro (Macintosh).

Tab. 6: Messung der Koronaren Flussgeschwindigkeit – Verteilung der Patienten

	<b>LAD u.RCX</b>	<b>LAD</b>	<b>RCX</b>	<b>Keine Aufzeich- nung</b>	<b>Gesamt- zahl unter- suchter Gefäße</b>
<b>51 Pat., 1. Nachunter- suchung</b>	24	22	5	1	75
<b>28 Pat., 2. Nachunter- suchung</b>	10	12	4	1	36
<b>13 Pat., 3. Nachunter- suchung</b>	8	4	1	----	21
<b>Gesamt</b>	42	38	10	2	132

Nach Optimierung des Doppler-Signals wurde die Flussgeschwindigkeit im Ruhezustand und nach einer intrakoronaren Bolus-Injektion von 16µg Adenosin gemessen. Blutdruck (systolisch und diastolisch) und Herzfrequenz wurden kontinuierlich im Ruhezustand und während der Hyperämie aufgezeichnet.



#### 2.7.2.4 Parameter der koronaren Flussgeschwindigkeit

Die koronare Flussreserve (CFR) wurde definiert als Verhältnis von der hyperämischen zur Ruhe-Durchschnitts-Spitzengeschwindigkeit (APV).

$$CFR = APV_{\text{post}} : APV_{\text{prae}}$$

Wie bei Wilson et al. [124] ausgeführt, wurde, um die Auswirkungen des hypotensiven Effekts von Adnosin zu berücksichtigen, der Index des koronar-vaskulären Widerstands (CVRI) folgendermaßen abgeleitet:

$$CVRI = \frac{\text{Hyperämischer MAoP}}{\text{Hyperämische APV}} \text{ dividiert durch } \frac{\text{Ruhe- MAoP}}{\text{Ruhe-APV}}$$

(MAoP = mittlerer Aortendruck)

Weiterhin wurde, um vor allem die bei hypertrophierten Ventrikeln veränderten Ruhebedingungen zu eliminieren [151][49], der sog. minimale Widerstandsindex herangezogen, der aus dem Verhältnis von effektivem Perfusionsdruck und Blutflussgeschwindigkeit gebildet wurde:

$$MRI_{\text{min}} = (MAoP_{\text{post}} - LVEDP) : APV_{\text{post}} [\text{mmHg/cm/s}],$$

wobei LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck ist.

Da sich die koronare Flussgeschwindigkeit in proximalen und distalen Gefäßsegmenten nicht unterscheidet [151], ermöglichte deren Messung eine vom basalen koronaren Blutfluss unabhängige Bestimmung des minimalen Widerstandsindex [49].

### **2.7.3 Reproduzierbarkeit der Doppler-Flow-Messungen**

Die Zuverlässigkeit der Doppler-Flussmessung wurde einer strengen Kontrolle unterzogen: Da das verwendete Vasodilatans Adenosin eine sehr kurze Wirkungsdauer hat, konnten Kontroll-Zweitmessungen durchgeführt werden, deren Ergebnisse sich im Idealfall mit den Erstmessungen decken müssten. Beim Vergleich der Messergebnisse für die APV vor und nach Adenosingabe bezogen auf die erste und die zweite Messung ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,97$  und  $p < 0,001$  vor Adenosingabe und  $r = 0,96$  bei  $p \leq 0,001$  nach Adenosingabe bei einer mittleren prozentualen Abweichung von 3 % bzw. 7,6 %.

Diese sehr stabile Korrelation unterstreicht den hohen Wert von Adenosin als Gefäßdilatan.

Abb.2a: Reproduzierbarkeit der Doppler-Flow Messwerte: APV-baseline

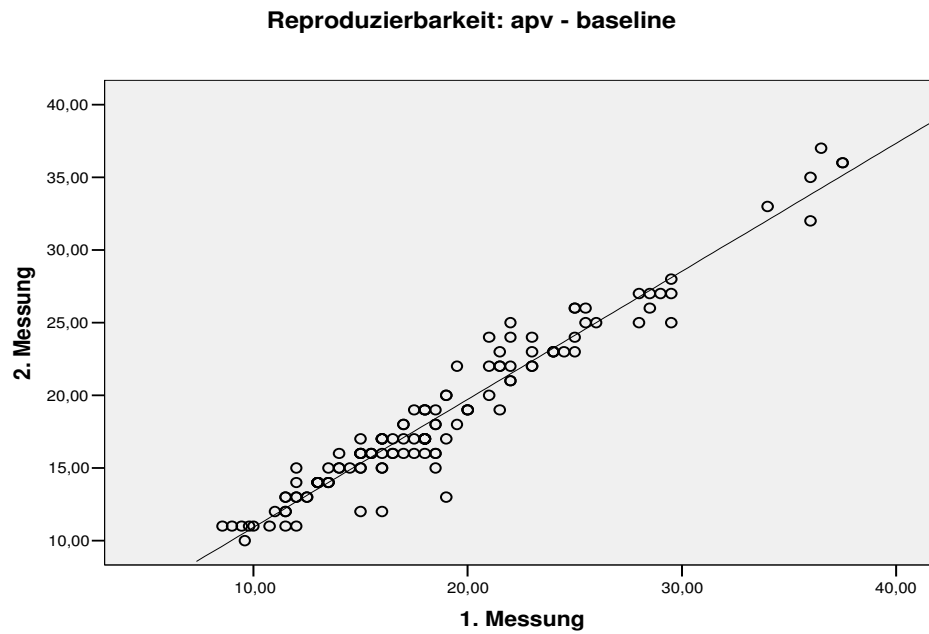
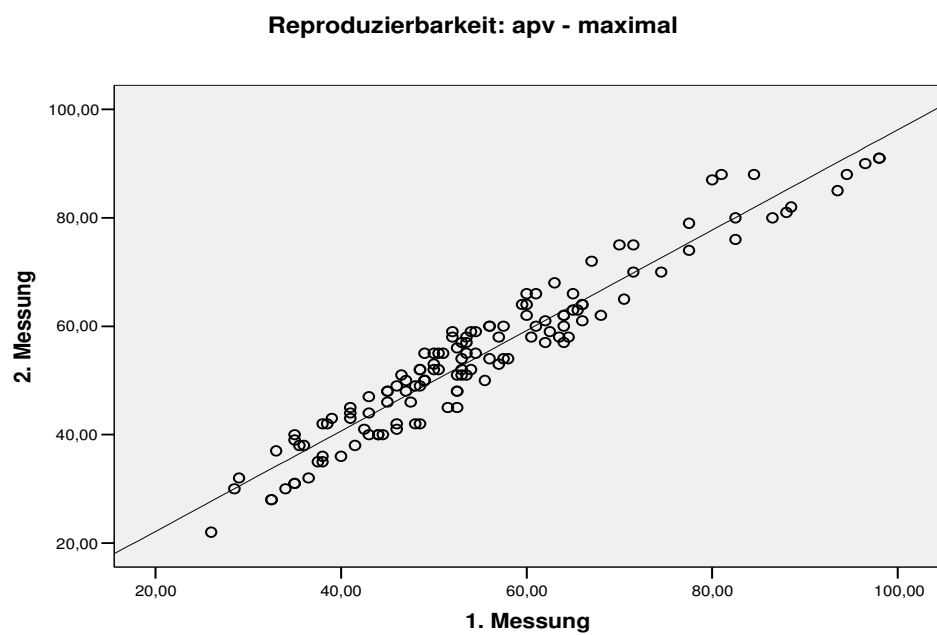


Abb. 2b: Reproduzierbarkeit der Doppler-Flow Messwerte: APV- maximal



## 2.8 Statistik

Die Grundlage für die computergestützte statistische Auswertung der Messergebnisse erfolgte unter Verwendung des Statistik-Programmes „SPSS 13.0“.

Sämtliche Messwerte wurden als rechnerisches Mittel mit Standardabweichung sowie, falls erforderlich, mit Maximal- und Minimalwert dargestellt. Gruppenunterschiede sind für kategorische Variablen mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und mit Kontingenztafeln untersucht worden; für kontinuierliche Variablen kam der t-Test zur Anwendung.

Der Wilcoxon-Signed-Rank-Test wurde für nicht normalverteilte Werte und/oder Werte mit unterschiedlichen Varianzen verwendet. Für den Vergleich zwischen zwei Gruppen kam der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test, bei drei und mehr Gruppen der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Eine lineare Regressionsanalyse erfolgte zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit von Untersuchungen sowie zur Darstellung von Vergleichen zwischen den Untersuchungsmethoden.

Das Signifikanz-Niveau wurde wie üblich mit  $p \leq 0,05$  festgelegt.

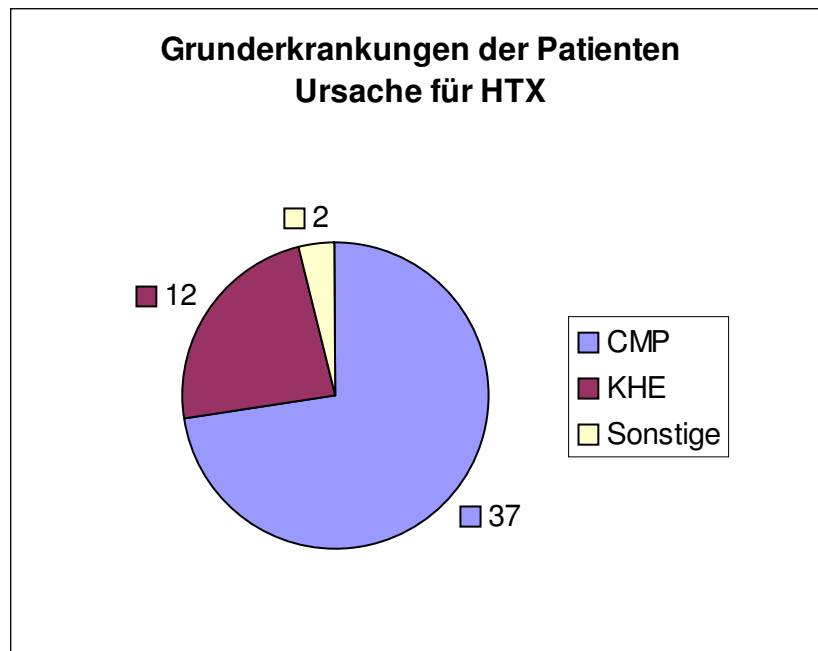
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

##### 3.1.1 Grunderkrankungen

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 51 Patienten (41 Männer und 10 Frauen), die zwischen dem 05.11.1985 und dem 15.02.1996 transplantiert wurden. Die Untersuchungen fanden vom 24.08.1993 bis 30.04.1997 statt. Als Indikation für eine Transplantation lag in 37 Fällen eine dilatative Kardiomyopathie (28 Männer, 9 Frauen), in 12 Fällen eine koronare Herzerkrankung (11 Männer, 1 Frau) und in 2 Fällen eine andere Erkrankung vor (1 Mann, 1 Frau).

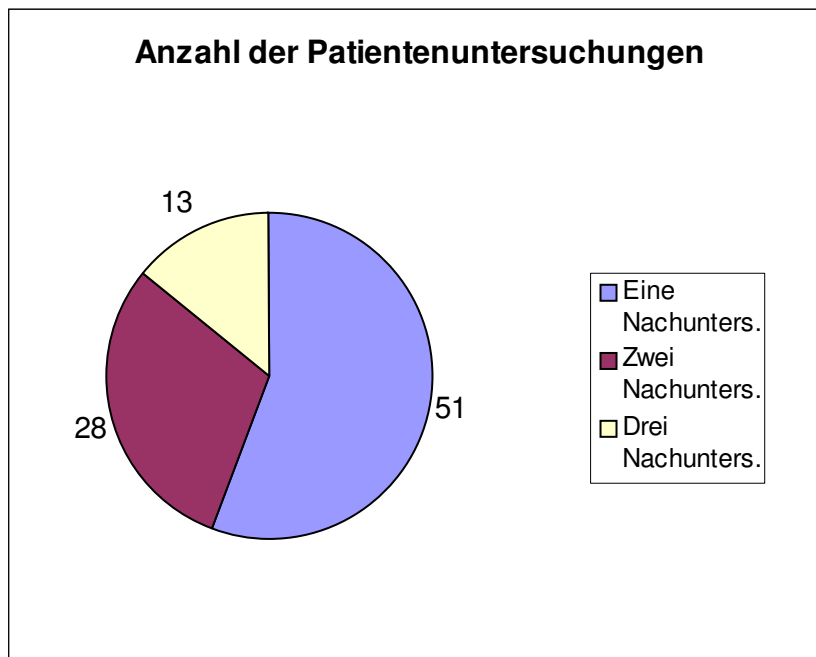
Abb.3: Grunderkrankungen



### 3.1.2 Patientenuntersuchungen

Bei allen Patienten wurden bei jeder Untersuchung intrakoronare Doppler-Flussmessung, Dobutamin-Stress-Echokardiographie und IVUS durchgeführt. 51 Patienten wurden einmal, 28 Patienten zweimal, 13 Patienten dreimal nachuntersucht, wobei es sich in 31 Fällen um die erste Nachuntersuchung handelte, in 36 Fällen um die zweite, in 21 Fällen um die dritte, in 3 Fällen um die vierte und in einem Fall um die fünfte Nachuntersuchung.

Abb. 4: Anzahl der Patientenuntersuchungen



### 3.1.3 Empfänger- und Spenderalter

Das mittlere Alter der Empfänger betrug für alle Patienten 46,78 Jahre ( $\pm 12,15$ ; 22 – 67,5 Jahre); bei den männlichen Empfängern lag das Durch-

schnittsalter bei 47,28 Jahren ( $\pm 11,73$ ; 23,75 – 67,50 Jahre), bei den weiblichen bei 45,01 Jahren ( $\pm 14,03$ ; 22 – 64,24 Jahre).

Das Alter der Spender lag im Durchschnitt bei 32,60 Jahren ( $\pm 12,67$ ; 15 – 59 Jahre); für die männlichen Spender lag das durchschnittliche Alter bei 32,33 Jahren ( $\pm 13,06$ ; 15 – 59 Jahre), für die weiblichen bei 33,55 Jahren ( $\pm 11,74$ ; 18 – 52 Jahre).

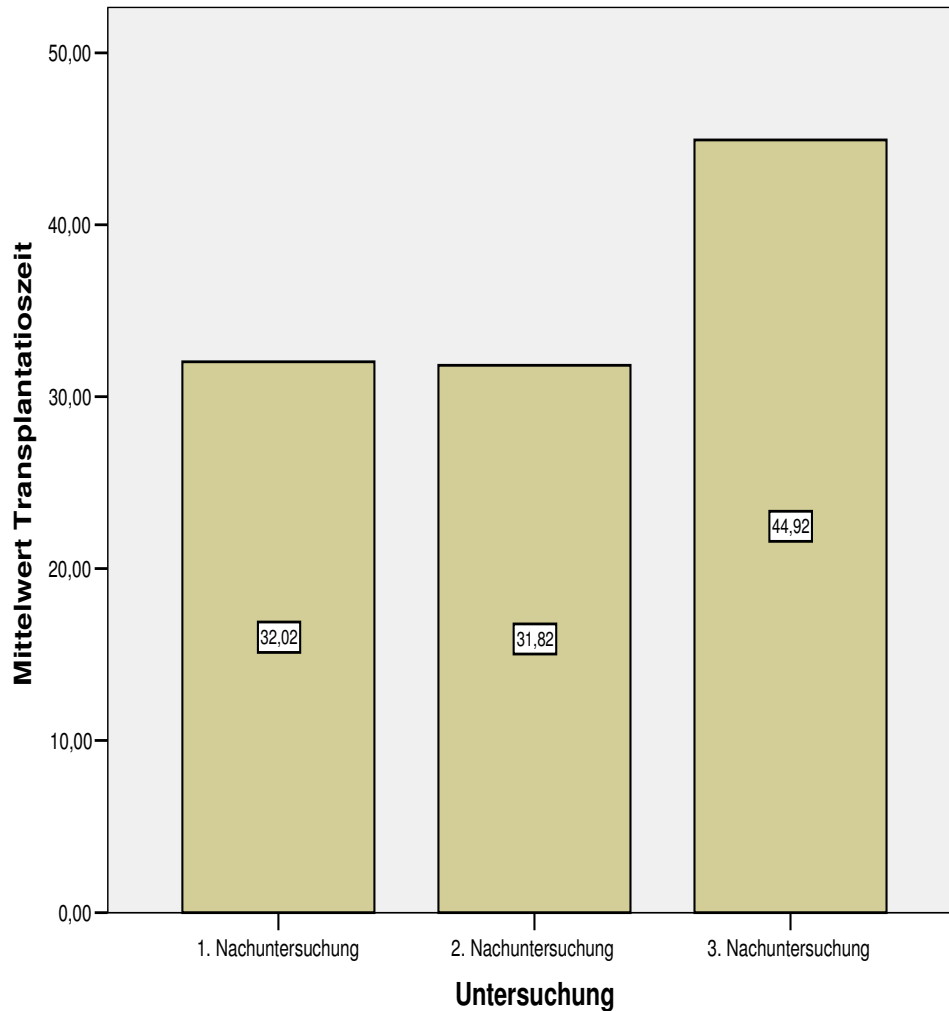
### **3.1.4 Transplantationszeit**

Der zeitliche Abstand von der Transplantation bis zu den Nachuntersuchungen betrug für alle Untersuchungen durchschnittlich 33,76 Monate ( $\pm 36,26$ ; 0 – 131 Monate); bis zur ersten in dieser Studie dokumentierten Nachuntersuchung von insgesamt 51 Patienten lag der zeitliche Abstand im Mittel bei 32,02 Monaten ( $\pm 35,46$ ; 0 – 109 Monate), für die zweite Nachuntersuchung von 28 Patienten lag der mittlere Abstand bei 31,82 Monaten ( $\pm 36,15$ ; 10 – 131 Monate) und bei der dritten Nachuntersuchung von 13 Patienten betrug der mittlere Abstand 44,92 Monate ( $\pm 40,42$ ; 23 – 131 Monate).

Es handelte sich bei diesen Zahlen nicht immer um die tatsächlichen ersten, zweiten oder dritten Nachuntersuchungen, sondern um diejenigen seriellen Untersuchungen, bei denen die drei Untersuchungsmethoden - Doppler-Flussmessung, Dobutamin-Stressechokardiographie und IVUS - durchgeführt wurden.

Betrachtet man die Untersuchungsphasen, die zeitlich eng zusammenfallen (vgl. Abb. 7: 0 – 2 Monate für Phase eins; 10 – 28 Monate für Phase zwei; 35 – 131 Monate für Phase drei), dann ergaben sich für die Transplantationszeit für Phase eins im Durchschnitt 1,1 ( $\pm 0,3$ ; 1 – 2) Monate, für Phase zwei 17,5 ( $\pm 6,5$ ; 10 – 28) Monate und für Phase drei 78,9 ( $\pm 28,4$ ; 35 – 131) Monate.

Abb. 5: Durchschnittlicher Zeitabstand (in Monaten) von der Transplantation, bezogen auf die Nachuntersuchungen

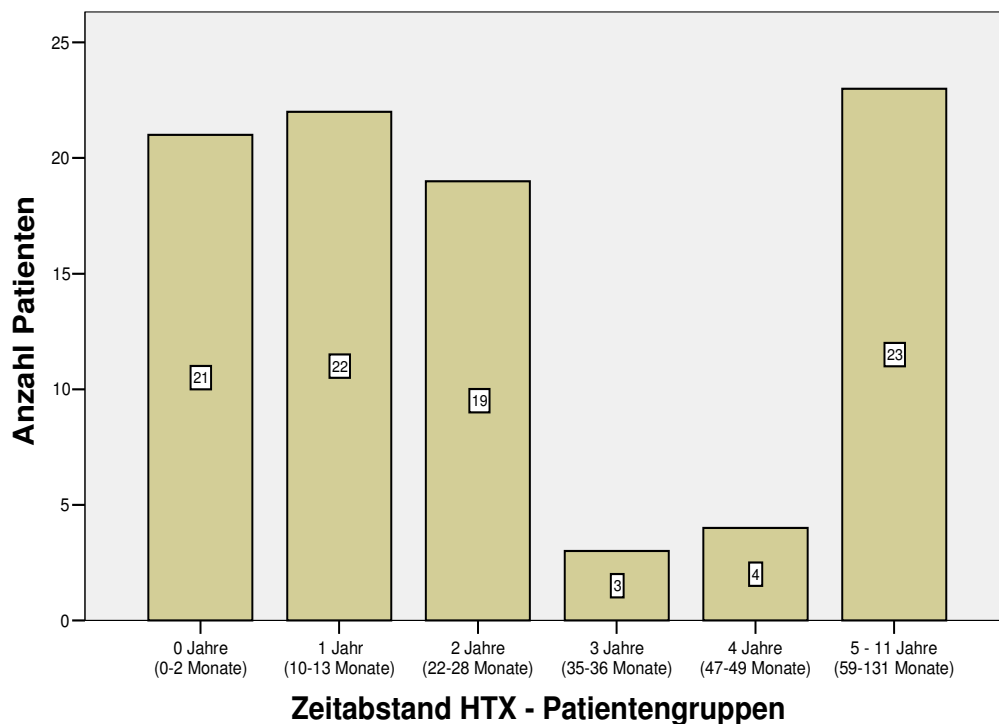


Bei der absoluten Anzahl der Patientenuntersuchungen, bezogen auf den jeweiligen Abstand der Untersuchung vom Transplantationszeitpunkt, zeigte sich deutlich, dass sich die Untersuchungen nach HTX um die Termine 1 Monat, 1 Jahr, 2, 3, und 4 Jahre häufen; bei einem Abstand von 5 und mehr Jahren nach HTX wurden die in dieser Studie angesetzten Untersuchungskriterien nicht mehr von allen Patienten erfüllt bzw. wurden die Termine zur Nachuntersuchung nicht mehr von allen Patienten wahrgenommen.



Die Abb. 6 im Anhang zeigt die Patientenuntersuchungen zu den einzelnen Monaten, Abb. 7 stellt die Patientengruppen mit den Häufungen der Untersuchungen zu den genannten Terminen zusammen.

Abb.7: Unterteilung der Untersuchungszeiträume



### 3.1.5 Zusammenfassung: Patientencharakteristika

Das Patientengut bestand zu 78,4% aus Männern und zu 21,6% aus Frauen. Bezogen auf das Geschlecht ergaben sich keine Unterschiede für das Vorhandensein einer TVP.

Die Grunderkrankung spielte für das Auftreten einer TVP nur eine geringfügige, statistisch nicht signifikante Rolle ( $p = 0,19$  für alle Patienten,  $p = 0,48$  für die männlichen Patienten und  $p = 0,13$  für die weiblichen Patienten).

Beim Alter der Patienten war eine Tendenz ersichtlich, dass die weiblichen Empfänger mit durchschnittlich 45,01 Jahren etwas jünger waren als die Männer mit durchschnittlich 47,82 Jahren, allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,7$ ).

Es zeigte sich jedoch, dass Patienten, die eine TVP entwickelten, einen signifikant älteren Spender hatten als die Patienten ohne TVP ( $p = 0,012$ ); bei weiblichen Spendern war die Signifikanz noch wesentlich höher ( $p = 0,008$ ), während bei männlichen Spendern nur eine Tendenz zur Signifikanz ( $p = 0,11$ ) gegeben war.

Weiterhin war ein deutlicher Einfluss der Transplantationszeit (zeitlicher Abstand zu HTX ) zu erkennen: Je länger die Transplantationszeit, desto häufiger wurde eine TVP entwickelt; bis zur ersten Nachuntersuchung betrug der zeitliche Abstand bei Patienten ohne TVP im Mittel 21,4 Monate, während er bei Patienten mit TVP 37,8 Monate betrug ( $p < 0,001$ ). Bis zur zweiten Nachuntersuchung lag der Wert für Patienten ohne TVP bei 12,0 Monaten, bei Patienten mit TVP dagegen bei 36,1 Monaten ( $p < 0,001$ ). Bei der dritten Nachuntersuchung ergaben sich für Patienten ohne TVP 36,4 Monate, für Patienten mit TVP dagegen 54,8 Monate ( $p = 0,001$ ).

Tabelle 7 im Anhang fasst die Patientencharakteristika zusammen, Signifikanzen sind durch Fettdruck hervorgehoben.

### **3.1.6 Medikation**

Die Patienten erhielten als immunsuppressive Therapie vornehmlich Ciclosporin (z.B. Sandimmun;  $n = 32$ ) oder Tacrolimus (z.B. Prograf;  $n = 19$ ) und in Kombination dazu Mycophenolat (Cellcept;  $n = 5$ ), Prednison (z.B. Decortin;  $n = 48$ ) und Azathioprin (z.B. Imurek;  $n = 31$ ); Methylprednisolon (z.B. Urbason;  $n = 11$ ) kam bei akuten Abstoßungsreaktionen zur Anwendung.

Als antihypertensive Therapie wurden ACE-Hemmer, Diuretika sowie Calciumantagonisten einzeln oder in Kombination eingesetzt. Lipidsenker wurden in 29 Fällen gegeben, in erster Linie  $\beta$ -HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (n = 28).

Antidiabetika in oraler Form wurden bei 17 Patienten eingesetzt, 5 Patienten mit auffälligen Glukosewerten waren diätetisch eingestellt. In 7 Fällen lag ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus vor.

Mit Plättchenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure oder Tiklopidin) wurden 29 Patienten dauerbehandelt, 2 Patienten waren bei Z.n. tiefer Beinvenenthrombose mit Phenprocoumon antikoaguliert .

### **3.1.7 Arterielle Hypertonie**

Alle Patienten erhielten blutdrucksenkende Medikamente und sind somit der Gruppe der Hypertoniker zuzuordnen.

### **3.1.8 Lipidstoffwechsel**

Am Tag der jeweiligen Nachuntersuchung wurden bei den Patienten die Laborparameter des Lipidstoffwechsels ermittelt. Dabei ergab sich eine annähernde Normalverteilung der Werte für Gesamtcholesterin, HDL, LDL sowie Triglyceride; das errechnete LDL/HDL-Verhältnis lag für alle Untersuchungen im Mittel bei  $2,99 \pm 1,55$  (0,28-7,0); für alle Erst-Nachuntersuchungen ergab sich ein Mittelwert von  $3,15 \pm 1,65$  (0,89-7,02), bei der zweiten Nachuntersuchung lag der Mittelwert bei  $2,41 \pm 1,21$  (0,28-5,54), bei der dritten Nachuntersuchung bei  $3,1 \pm 3,9$  (0,33-5,86).

Bei der Betrachtung der Patientengruppen TVP + / TVP - zeigte sich allerdings in der Spätphase der dritten seriellen Untersuchung ein signifikant bzw. bei HDL tendenzmäßig signifikant schlechterer Lipidstoffwechsel bei

den Patienten, bei denen eine TVP nach Angio/IVUS-Kriterien nachgewiesen wurde (Chol  $190 \pm 67$ , vs.  $237 \pm 29$  bei  $p = 0,043$ ; HDL  $61 \pm 31$ , vs.  $42 \pm 18$  bei  $p = 0,068$ ; LDL  $142 \pm 18$ , vs.  $170 \pm 38$  bei  $p = 0,043$ ; Triglyceride  $139 \pm 40$ , vs.  $204 \pm 99$  bei  $p = 0,043$ ).

Der Tab.8 im Anhang kann man entnehmen, dass bei der 3. seriellen Untersuchung und damit bei größerem zeitlichen Abstand zur Transplantation (durchschnittlich  $44,92 \pm 40,4$  Monate) die Lipide deutlich bis signifikant schlechter waren als bei der ersten bzw. zweiten Nachuntersuchung mit  $31,98 \pm 35,5$  bzw.  $31,8 \pm 36,2$  Monaten Abstand.

Es wurden nun noch die Lipide in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Patienten betrachtet:

Tab.9: Blutfettwerte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Patienten

	<b>Chol</b>	<b>HDL</b>	<b>LDL</b>	<b>LDL/HDL</b>	<b>Triglyceride</b>	<b>p</b>
<b>Geschlecht</b>						
<b>Männlich</b>	$221 \pm 47$	$55 \pm 31$	$142 \pm 46$	$3 \pm 1$	$187 \pm 12$	n.s.
<b>Weiblich</b>	$254 \pm 57$	$73 \pm 31$	$156 \pm 62$	$3 \pm 2$	$180 \pm 83$	
<b>Alter</b>						
<b>bis 40 J.</b>	$217 \pm 55$	$56 \pm 21$	$157 \pm 48$	$3 \pm 1$	$178 \pm 138$	
<b>40 – 60 J.</b>	$233 \pm 37$	$66 \pm 40$	$135 \pm 43$	$3 \pm 2$	$187 \pm 102$	
<b>über 60J.</b>	$230 \pm 101$	$39 \pm 8$	$153 \pm 87$	$4 \pm 2$	$200 \pm 126$	

In einem Vergleich der Lipidwerte zwischen Männern und Frauen zeigte sich keine geschlechtsspezifische Präferenz. Ein Vergleich der drei Altersgruppen untereinander zeigte keine signifikante Differenz der Lipidwerte.

### 3.1.9 Diabetes mellitus

Bei 22 Patienten lag ein Diabetes mellitus II vor; in sechs Fällen war eine diätetische bzw. medikamentöse Behandlung ausreichend, 16 Patienten waren insulinpflichtig. Zwischen den Gruppen TVP nicht vorhanden bzw. vorhanden bestand kein statistisch relevanter Unterschied, allerdings war bei der geringen Fallzahl keine weiterreichende Aussage möglich.

Abb.8: Diabetes mellitus bei vorhandener bzw. nicht vorhandener TVP

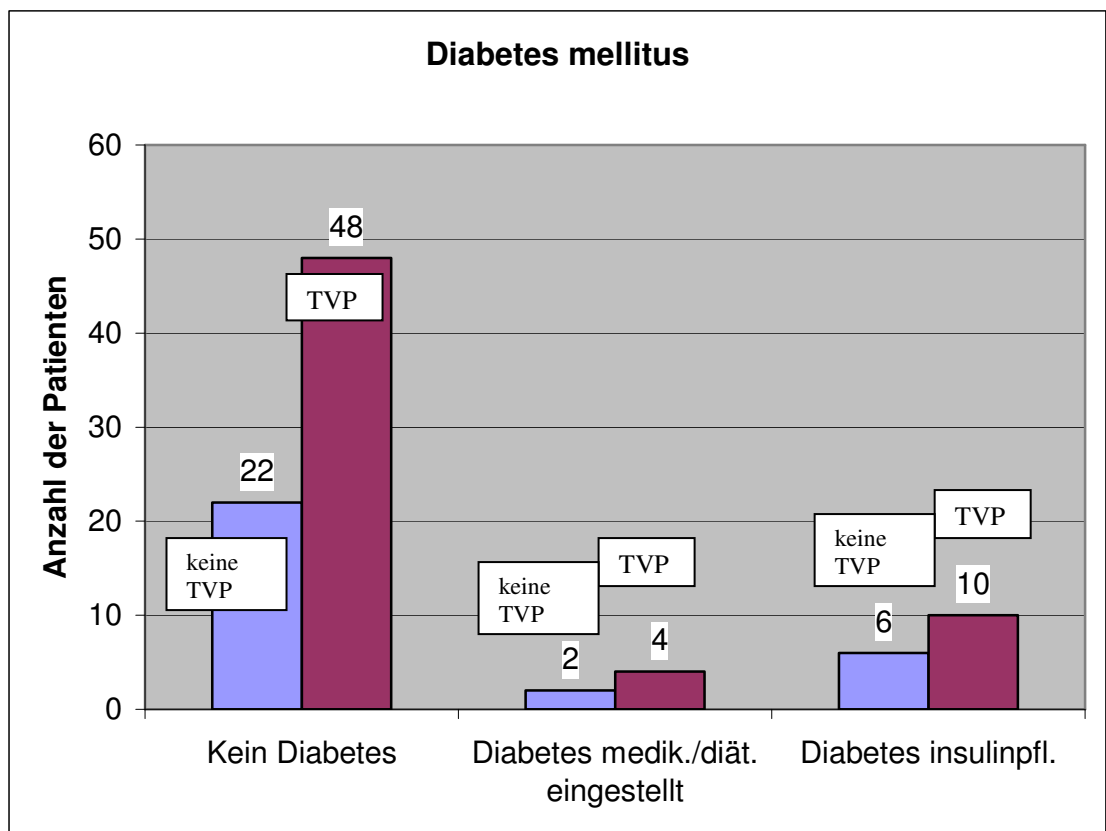
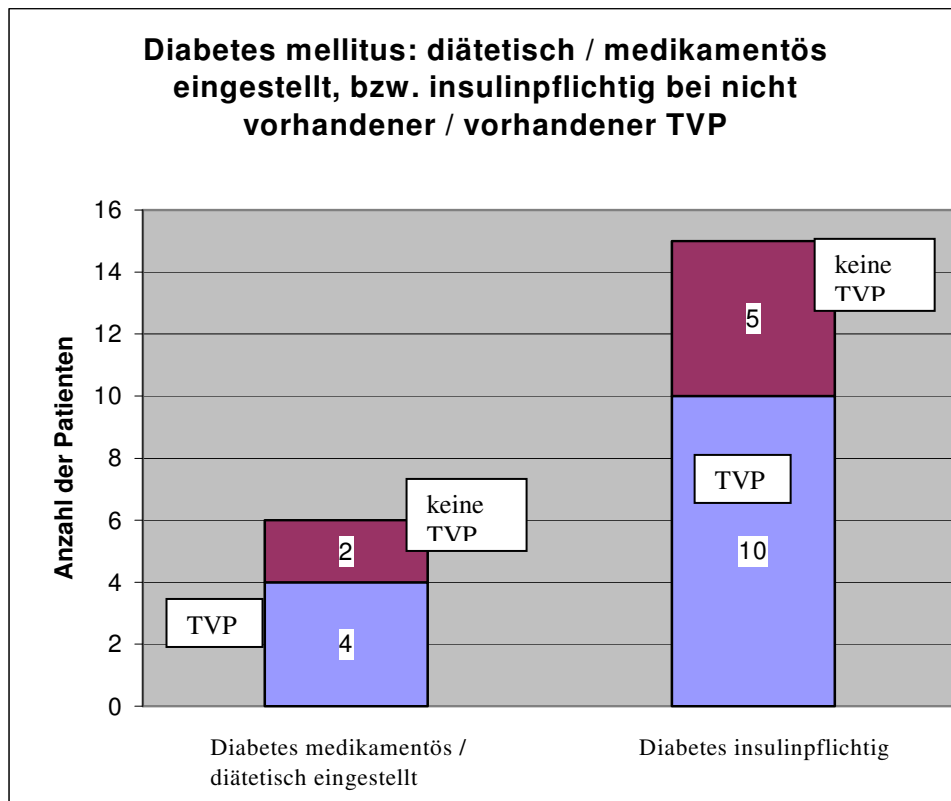


Abb.9: Diabetes mellitus: nicht vorhanden, diätetisch / medikamentös eingestellt vs. insulinpflichtig, bei nicht vorhandener bzw. vorhandener TVP



### 3.1.10 Akute Abstoßungsreaktionen

Bei insgesamt 71 Patientenuntersuchungen wurden rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsien im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung durchgeführt.

Bei Patienten mit vorhandener TVP traten Abstoßungsreaktionen signifikant häufiger auf als bei Patienten ohne nachgewiesene TVP; dies traf für alle drei seriellen Untersuchungen zu.

Die Ergebnisse sind in Tab. 12 im Anhang und in den Abbildungen 10a – 10d festgehalten:

Abb. 10a: Akute Abstoßungsreaktionen bei nicht vorhandener bzw. vorhandener TVP

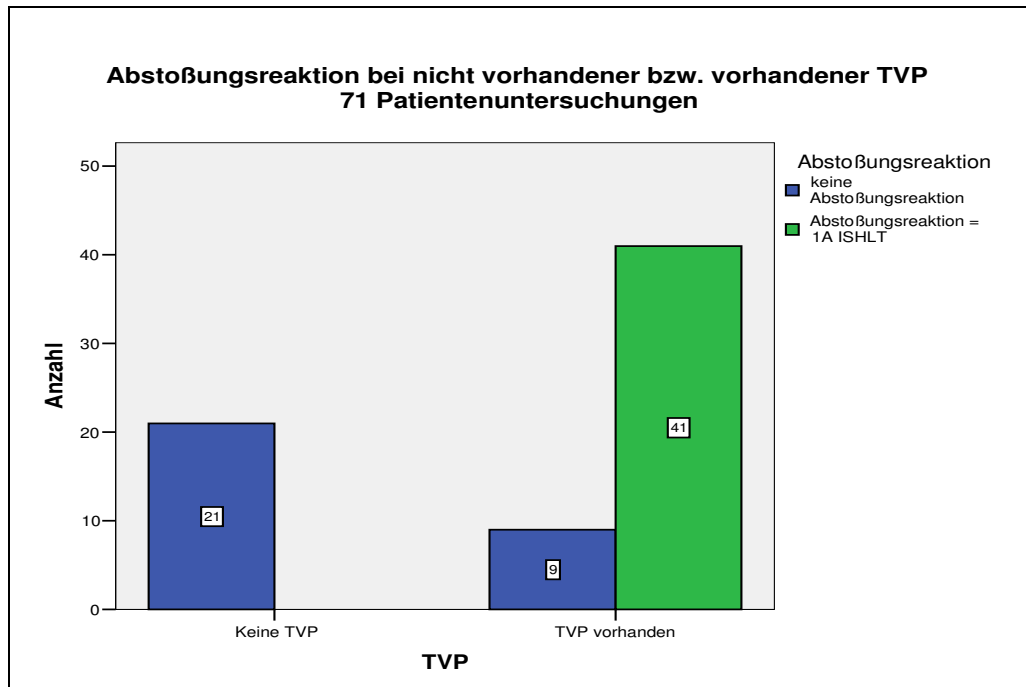


Abb. 10b: Abstoßungsreaktionen: erste serielle Untersuchung

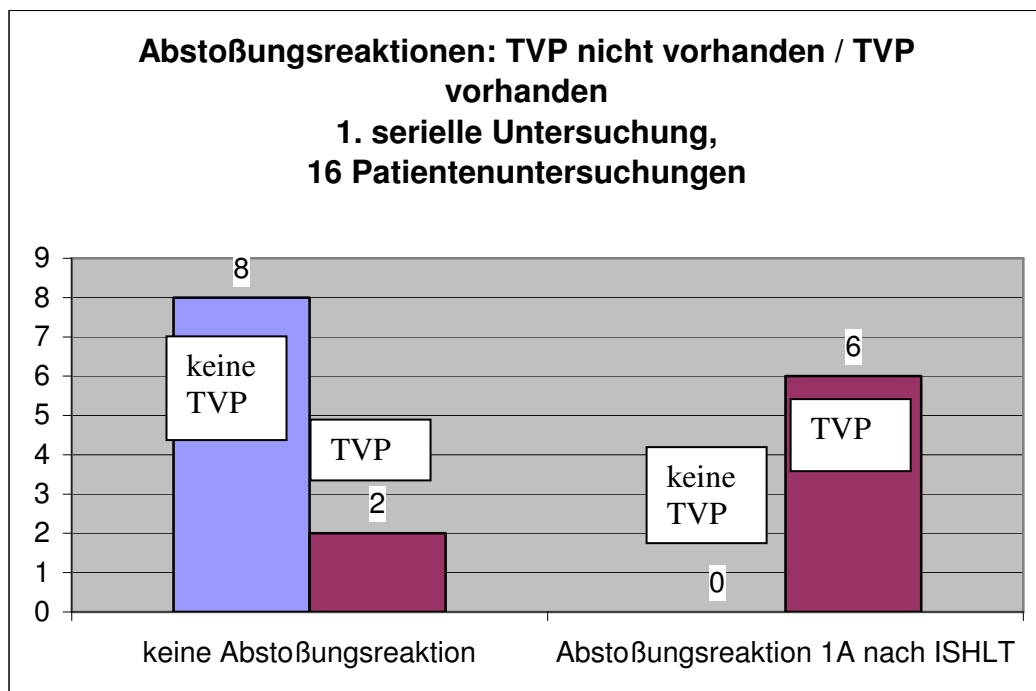


Abb. 10c: Abstoßungsreaktionen: zweite serielle Untersuchung

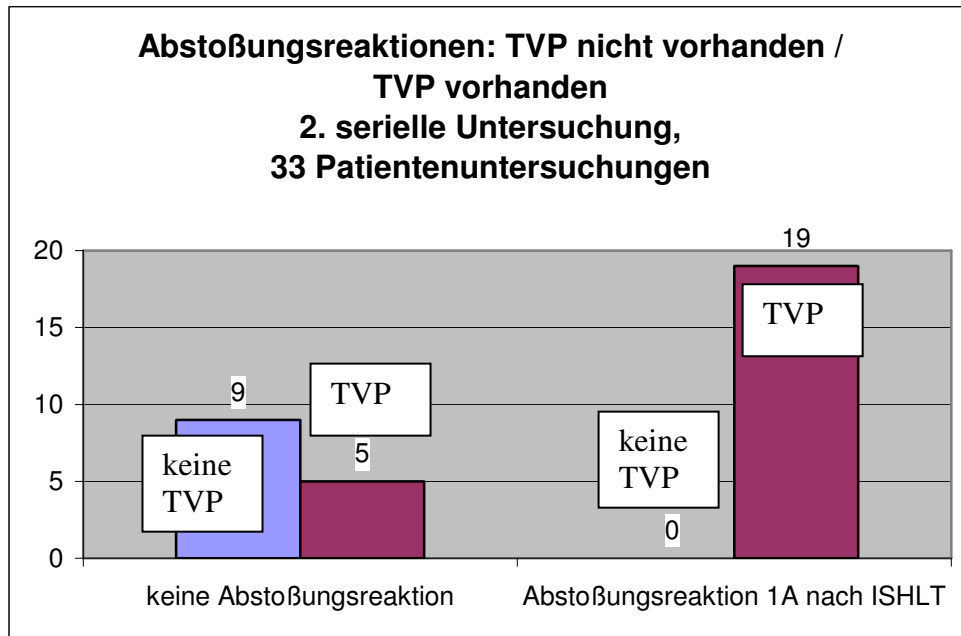
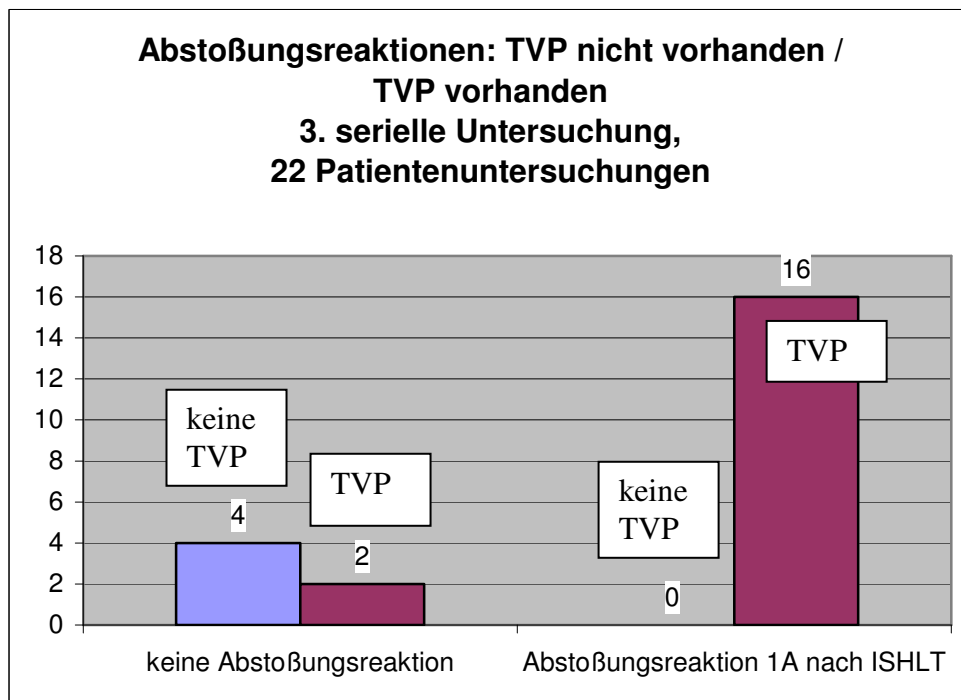


Abb. 10d: Abstoßungsreaktionen: dritte serielle Untersuchung





### 3.1.11 Ischämiezeit

Die Ischämiezeit unterschied sich bei den einzelnen Gruppen nicht signifikant.

Tab.11: Ischämiezeit

	<b>Alle Patienten n = 51</b>	<b>TVP – n = 33</b>	<b>TVP + n = 18</b>
<b>Ischämiezeit (Min)</b>	180 ± 57 (60 – 311)	181 ± 59 (98 – 315)	178 ± 57 (80 – 311)

### 3.1.12 Zusammenstellung aller wesentlichen Parameter in Bezug auf die Patientengruppen TVP vorhanden / TVP nicht vorhanden

Die in allen relevanten Untersuchungen als wichtig erkannten Parameter wurden im Hinblick auf die Patientengruppen TVP vorhanden / nicht vorhanden in Tab. 12 im Anhang zusammengestellt.

Bei der zusammengefassten Darstellung zeigte sich mit zunehmendem Abstand zur HTX ein signifikanter Anstieg der an TVP erkrankten Patienten ( $p < 0,001$ ); ebenso waren die akuten Abstoßungsreaktionen (wenn auch geringfügige Abstoßungsreaktion Grad 1A nach ISHLT, s. Aufnahmekriterien der Patienten) bei Patienten mit nachgewiesener TVP signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ); Patienten mit nachgewiesener TVP hatten einen signifikant älteren Spender als Patienten ohne TVP. Alle anderen Parameter lagen im nicht signifikanten Bereich.

### **3.1.13 Betrachtung der seriellen Untersuchungen**

Bei der Betrachtung der seriellen Untersuchungen (vgl. Tab.13 im Anhang) zeigten sich im Wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie bei den allgemeinen Untersuchungen:

Das Spenderalter war bei Patienten, die eine TVP entwickelten, deutlich höher als bei Patienten ohne TVP; auffällig dabei ist allerdings, dass dieser Unterschied bei sehr lange zurückliegender HTX ( $\geq 35$  Monate, bis 131 Monate) nicht mehr festzustellen war; ähnliche Beobachtungen konnten für die Ischämiezeit gemacht werden; für die Zeit bis ca. 2 Jahre nach HTX spielte die Ischämiezeit eine zur Signifikanz neigende Rolle ( $p = 0,08$  bis 2 Monate nach HTX;  $p = 0,06$  10 bis 28 Monate nach HTX), für größere Abstände nach HTX hatte sie keinen Einfluss mehr.

Hinsichtlich des Empfängeralters zeigte die Gruppe TVP vorhanden signifikant niedrigere Werte bei langen Zeitabständen nach HTX; für die Zeit bis ca. 2 Jahre nach HTX konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Bei den Lipiden traten bei den TVP-Patienten, allerdings nur in Phase drei mit dem längsten zeitlichen Abstand zu HTX, schlechtere Werte auf; hier betraf es Cholesterin gesamt und LDL-Cholesterin (Mittelwert =  $143,0 \pm 51,0$  mg/dl).

Abstoßungsreaktionen waren nur bei Patienten mit nachgewiesener TVP zu beobachten; dies gilt für alle Untersuchungsphasen.

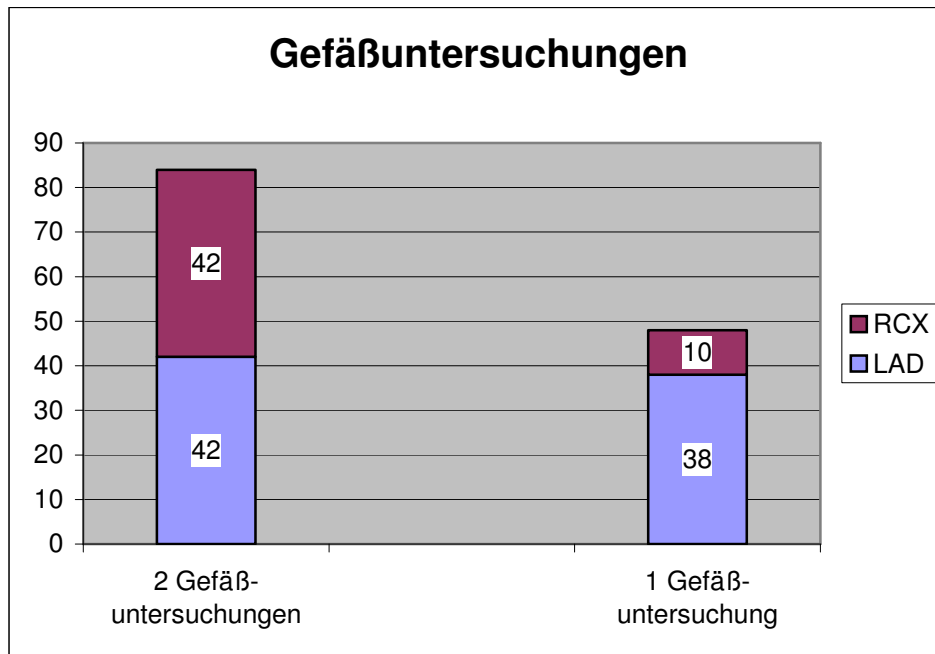
## **3.2 Ergebnisse der Doppler-Flussmessung**

### **3.2.1 Patienten- und Gefäßuntersuchungen**

Insgesamt wurden 132 Gefäße bei 90 Patientenuntersuchungen betrachtet (für 2 Patientenuntersuchungen lagen keine verwertbaren Angaben vor):

42-mal wurden 2 Gefäße, Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus, 48-mal wurde ein Gefäß (38-mal LAD, 10-mal RCX) untersucht.

Abb. 11: Gefäßuntersuchungen



### 3.2.2 Hämodynamische Messungen

Die Blutflussgeschwindigkeit wurde durch die Gabe des endothelunabhängigen Gefäßdilatans Adenosin in allen 132 untersuchten Gefäßen signifikant gesteigert ( $p < 0,001$ ); die Steigerungsrate in den einzelnen Gefäßen unterschied sich davon nur unwesentlich. Der mittlere Aortendruck MAoP, systolischer Blutdruck BP sys und das Doppelprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz DP fielen gleichzeitig signifikant ab.

Bei der Herzfrequenz zeigte sich keine signifikante Veränderung durch die Adenosinabgabe.

Die Patientenuntersuchungen brachten ähnliche Ergebnisse wie die Untersuchungen der einzelnen Gefäße. Diese Ergebnisse sind in den Tabellen 14a – 14b im Anhang festgehalten.

In den Tabellen 15a – 15d im Anhang wurden nun die hämodynamischen Parameter im Vergleich von vorhandener bzw. nicht vorhandener TVP betrachtet:

Es ergaben sich für die Parameter APV, MAoP, HR, BPsys, DP, CFR, CFRI in keiner Gruppierung Unterschiede für Patienten mit und ohne TVP.

Allerdings zeigte sich der minimale Widerstandsindex signifikant unterschiedlich in den Gruppen TVP nicht vorhanden und TVP vorhanden. Im Vergleich dazu wurde auch der mittlere Intimaindex MII aufgeführt, der ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zeigte.

### **3.2.3 Linksherzhypertrophie**

Eine weitere Untersuchung wurde bezüglich einer vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Linksherzhypertrophie durchgeführt. Auch diese Ergebnisse wurden wiederum in Bezug gebracht zu nach IVUS und Angio-Kriterien festgestellter TVP.

Tabelle 16a im Anhang gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der untersuchten Gefäße, Tab. 16b über die Patientenuntersuchungen.

Als Ergebnis kann man festhalten, dass die Doppler-Flow-Messung in hypertrophierten bzw. nicht hypertrophierten Ventrikeln unter Adenosinabgabe bei den Werten für die APV signifikante Unterschiede ergibt. Eine Aussage für vorhandene bzw. nicht vorhandene TVP konnte dabei allerdings nicht gemacht werden. Die von der basalen Flussgeschwindigkeit abhängige koronare Flussreserve sowie der koronare Widerstandsindex zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede bezogen auf vorhandene bzw. nicht vorhandene

Linksherzhypertrophie. Die Gefäßuntersuchungen brachten vergleichbare Ergebnisse; das gleiche gilt auch für die seriellen Untersuchungen.

Alle anderen Werte zeigten in allen Gruppen keine signifikanten Abweichungen.

### **3.2.4 Einfluss bioptisch gesicherter Abstoßungsreaktionen**

Als weiterer Parameter wurde der Einfluss bioptisch gesicherter Abstoßungen untersucht. Auch hier wurden sowohl die Patientenuntersuchungen wie auch die Untersuchungen der einzelnen Gefäße getrennt betrachtet. Es handelte sich um geringgradige Abstoßungsreaktionen vom Grad IA .

Tab. 17 im Anhang gibt einen Überblick über den Einfluss auf die mittels intrakoronarer Doppler-Fluss-Messung ermittelten Flusswerte.

Angiographisch zeigten sich bioptisch gesicherte Abstoßungsreaktionen bei 41 von 71 Patientenuntersuchungen. Die Flusswerte unterschieden sich nicht für diese Patientengruppen; bei Betrachtung der Gefäße (n = 78 von insgesamt 132 untersuchten Gefäßen) lag hier ebenfalls kein Unterschied vor; allerdings zeigte sich, wie schon oben ausgeführt, dass Abstoßungsreaktionen signifikant öfter bei Patienten mit vorhandener TVP vorlagen ( $p < 0,001$ ); bei dem Untersuchungsklientel ergaben sich Abstoßungsreaktionen nur bei Patienten der Gruppe TVP vorhanden.

### **3.2.5 Vergleich der Doppler-Flussmessung mit den Referenzmethoden**

#### **3.2.5.1 Doppler-Flussmessung – IVUS-Untersuchung**

Bevor ein Vergleich der beiden Methoden Dobutamin-Stress-Echokardiographie und Doppler-Flow-Messung gemacht wurde, wurden die Ergebnisse der Doppler-Untersuchung den durch die Referenzmethoden ermittelten TVP-Feststellungen gegenüber gestellt.

Der Bezug zu den Referenzmethoden IVUS und Angiographie wurde an dieser Stelle mittels linearer Regressionsanalyse zwischen mittlerem Intima-Index bzw. mittlerem Angiograd und den durch die Doppler-Flow-Methode gemessenen hämodynamischen Größen ermittelt.

Dabei ergab sich bezüglich des mittleren Intima-Index weder eine Signifikanz zur koronaren Flussreserve CFR ( $r = 0,57$ ) noch zur koronaren Widerstandsreserve CVRI ( $r = 0,12$ ).

Abb. 12a: Vergleich mit Referenzmethode IVUS: Mittlerer intimaler Index vs. CFR

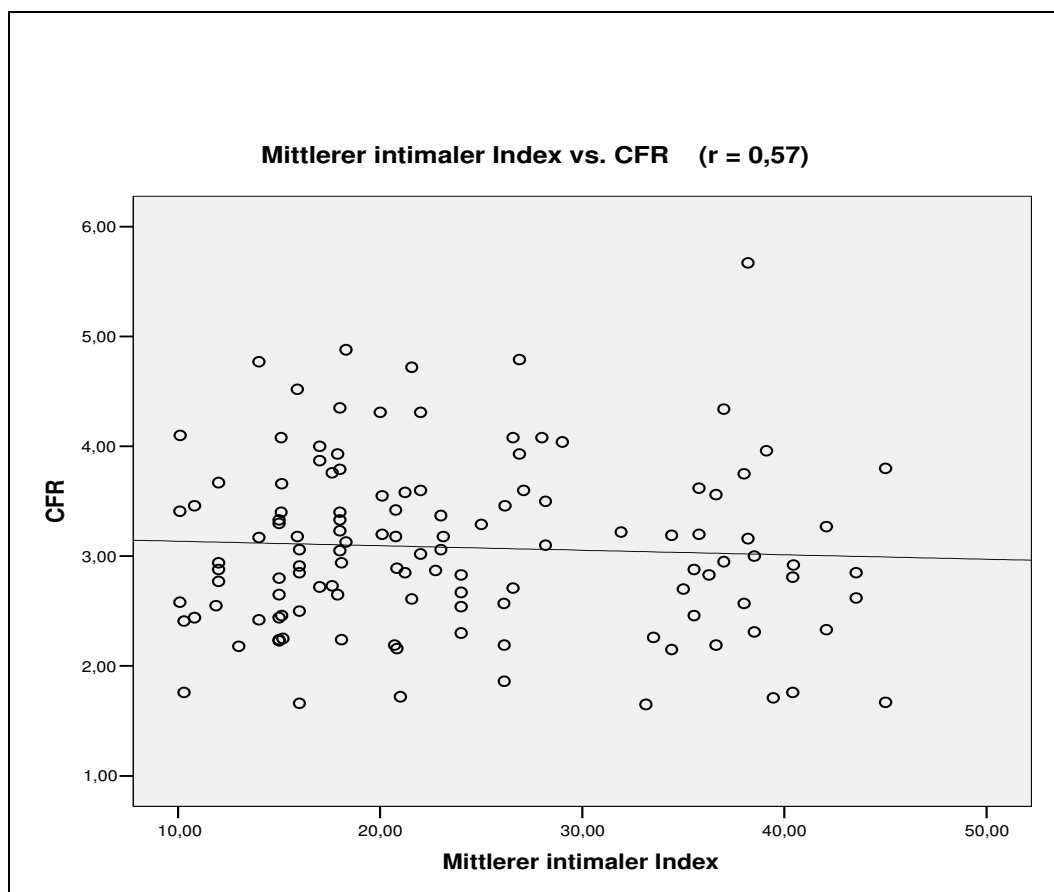
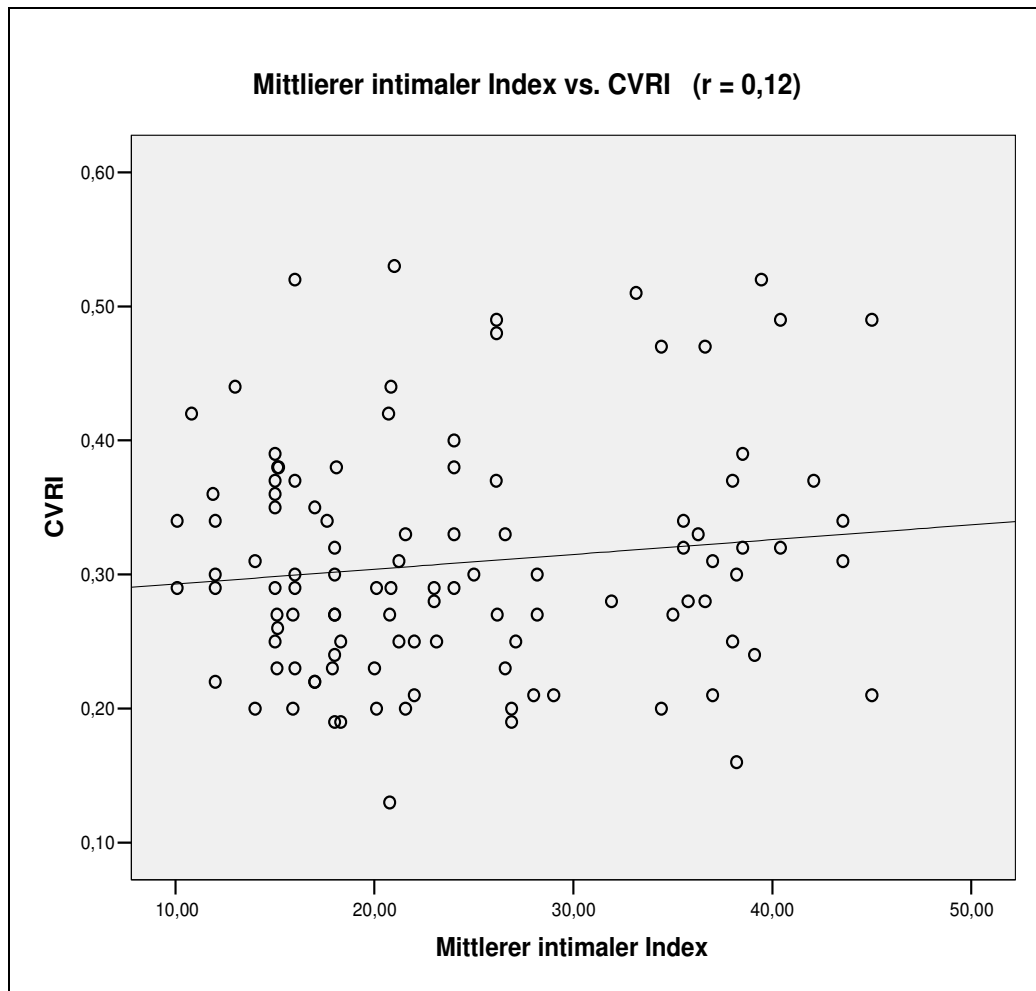
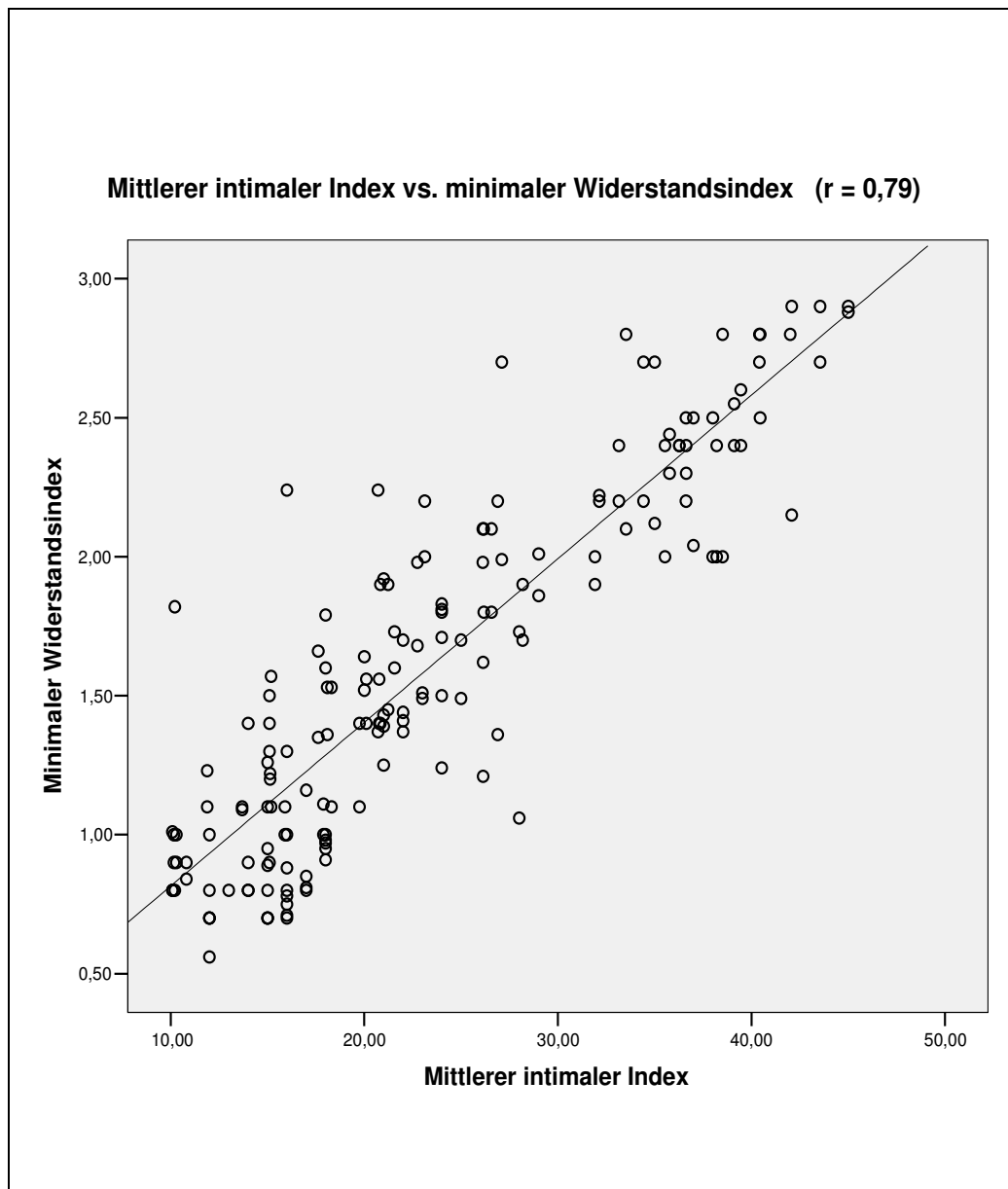


Abb. 12b: Vergleich mit Referenzmethode IVUS: Mittlerer  
intimaler Index vs. CVRI



Signifikant dagegen war die Beziehung zwischen dem mittleren Intima-Index und dem minimalen Widerstandsindex ( $r = 0,79$ ), der im Gegensatz zur CFR und CVRI von der Flussgeschwindigkeit, von der Adenosingabe und dem Vorhandensein einer Linksherzhypertrophie unabhängig ist. Allerdings war hier die Studienpopulation zu gering, als dass exakte, allgemeingültige Normwerte für diese Beziehung herausgearbeitet werden konnten.

Abb. 12c: Vergleich mit Referenzmethode IVUS: Mittlerer intimaler Index  
vs. minimaler Widerstandsindex

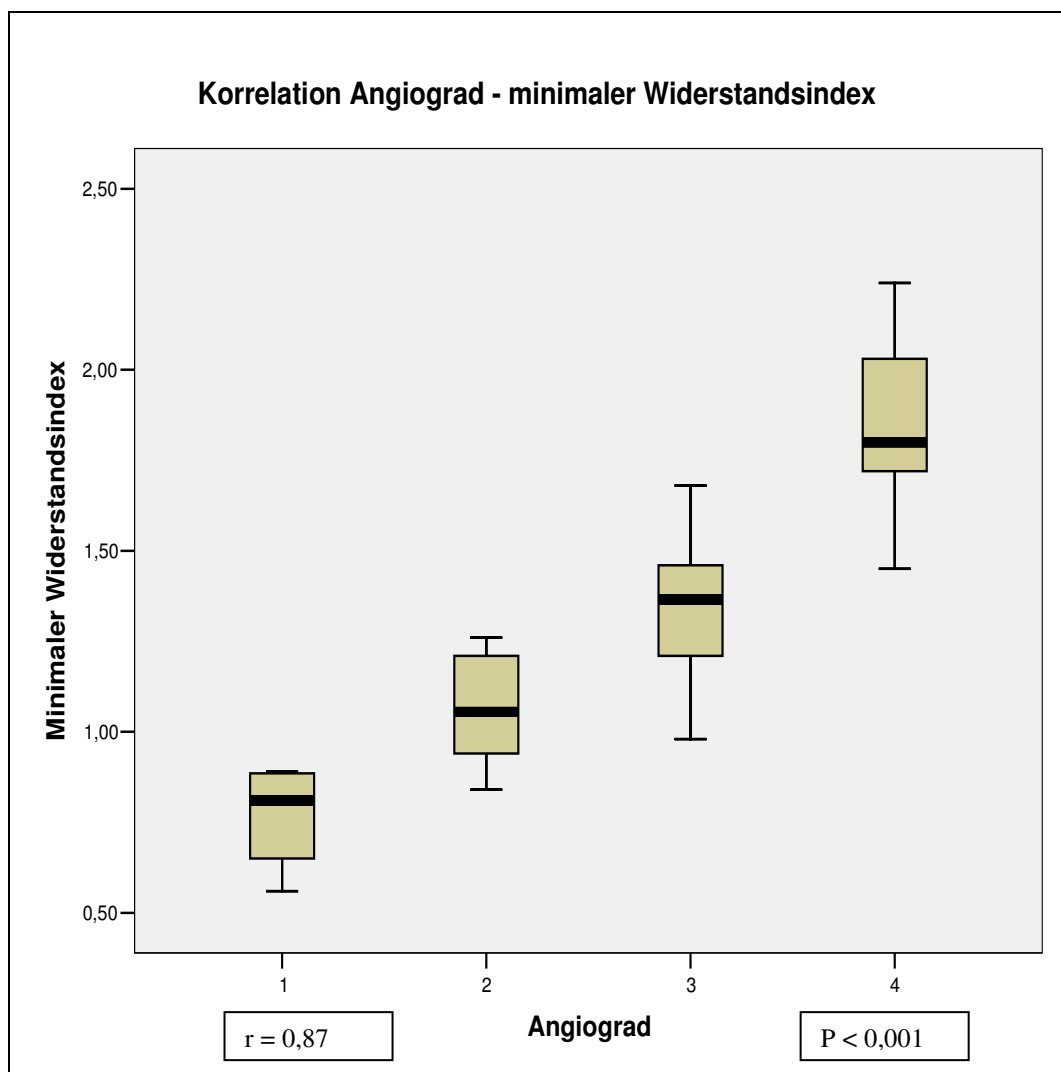




### 3.2.5.2 Doppler-Flussmessung - Koronarangiographie

Zwischen dem Angio-Grad und dem minimalen Widerstandsindex ergab sich ebenfalls eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,87$  bei  $p < 0,001$ ; die übrigen Flussparameter zeigten keine Korrelation zu den Ergebnissen der Koronarangiographie.

Abb. 13: Vergleich mit Referenzmethode Koronarangiographie: Angiograd vs. Minimaler Widerstandsindex



### 3.3 Ergebnisse der Dobutamin-Stressechokardiographie

In diese Studie wurden nur Patienten einbezogen, bei denen eine DSE-Untersuchung durchgeführt werden konnte; insofern wurden also 92 Patientenuntersuchungen durchgeführt.

Die Patienten kamen normentsprechend nüchtern zur Untersuchung, die Belastung erfolgte ohne größere subjektive Beschwerden.

Die Untersuchung verlief bei allen Patienten komplikationslos.

Bei allen Patienten wurde die Dobutaminbelastung in steigender Dosierung vorgenommen. Bis 10µg/kg/min konnten alle Patienten belastet werden, dann musste die Belastung stufenweise abgebrochen werden.

Tab.18: Stufenweiser Abbruch der Belastung

<b>Belastung</b>	<b>10µg/kg / min</b>	<b>15µg/kg / min</b>	<b>20µg/kg / min</b>	<b>25µg/kg / min</b>	<b>30µg/kg / min</b>	<b>35µg/kg / min</b>	<b>40µg/kg / min</b>
<b>Alle Patienten</b>	92	87	52	28	8	1	1
<b>Abbruch, Anzahl Pat.</b>	5	35	24	20	7	0	1
<b>TVP -</b>	2	13	7	7	0	0	0

<b>TVP</b>	3	22	17	13	7	0	1
<b>+</b>							

Die Höhe der Belastung und die Häufigkeit der Abbruchkriterien bezogen auf die beiden Gruppen TVP – und TVP + werden in den Abbildungen 14a und 14b dargestellt.

Der Vergleich zwischen den Gruppen TVP - / TVP + zeigte, dass Patienten mit nachgewiesener TVP weniger häufig, allerdings ohne statistische Signifikanz, die individuelle Maximalbelastung erreichten.

Dagegen erfolgte deutlich häufiger kein Anstieg der Herzfrequenz über zwei Belastungsstufen ( $p < 0,001$ ), sowie ein Anstieg der Herzfrequenz um mehr als 30 S/Min. ( $p = 0,01$ ); auch Ischämiezeichen traten bei Patienten mit TVP häufiger auf als bei Patienten ohne TVP ( $p = 0,05$ ).

Abb. 14a: Abbruchkriterien: TVP nicht vorhanden

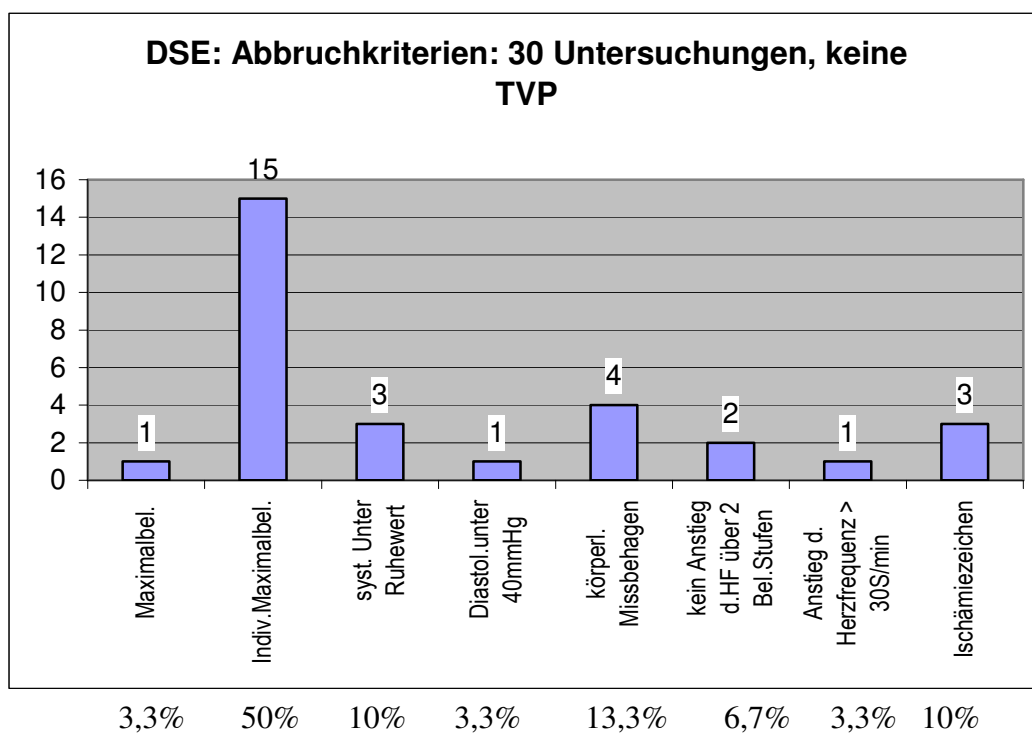
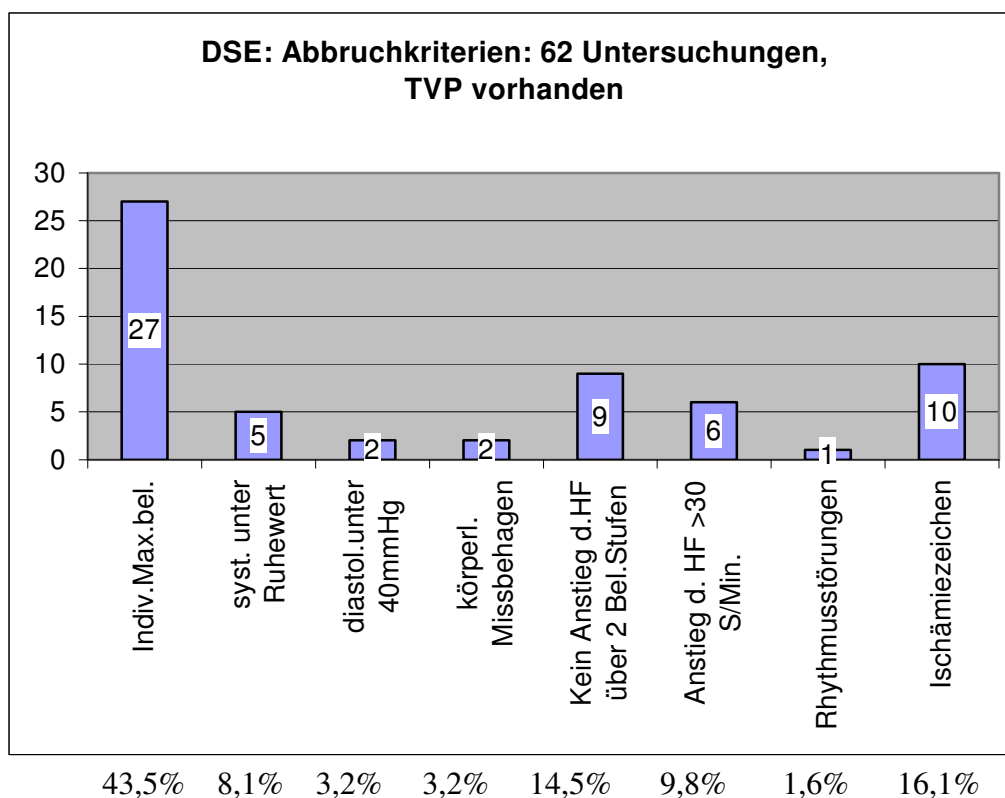


Abb. 14b: Abbruchkriterien: TVP vorhanden



Die im Anhang stehenden Tabellen 19a und 19b geben eine Übersicht über das Erreichen der einzelnen Belastungsstufen und die jeweiligen Abbruchkriterien für alle Patientenuntersuchungen (Tab.19a) und unterteilt für Patienten mit und ohne TVP (Tab.19b)

Bei der Belastbarkeit zeigte sich kein statistisch verwertbarer Unterschied zwischen den beiden Gruppen TVP vorhanden bzw. TVP nicht vorhanden: bei den letzten 3 Belastungsstufen war die Fallzahl bereits so gering, dass sie statistisch nicht mehr verwendet werden konnten.

Alle Patienten erreichten im Mittel ziemlich genau die Hälfte der vorgesehenen maximalen Dobutamindosis von  $40\mu\text{g/kg/min}$ . Es gab keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne TVP.

Tab.20: Durchschnittliche individuelle maximale Dobutamindosis  
[µg/kg/min/]

	<b>Alle Untersu- chungen n = 92</b>	<b>TVP - n = 30</b>	<b>TVP + n = 62</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Individuelle maximale Dobutamingabe</b>	20 ± 6	19 ± 6	20 ± 6	n.s.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne TVP (nach Angio-/IVUS-Kriterien).

### 3.3.1 Hämodynamik: Herzfrequenz und Blutdruck:

Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten sind in den Tab. 21a und 21b im Anhang dargestellt.

Die relativ hohe Ruhe-Herzfrequenz ist im Zusammenhang mit der funktionellen kardialen Denervierung durch die Operation zu sehen [8].

Deutlich feststellbar war der signifikante ( $p < 0,001$ ) Anstieg der Herzfrequenz unter Dobutaminbelastung; ab der Belastungsstufe 15 µg/kg war allerdings kein wesentlicher weiterer Frequenzanstieg feststellbar.

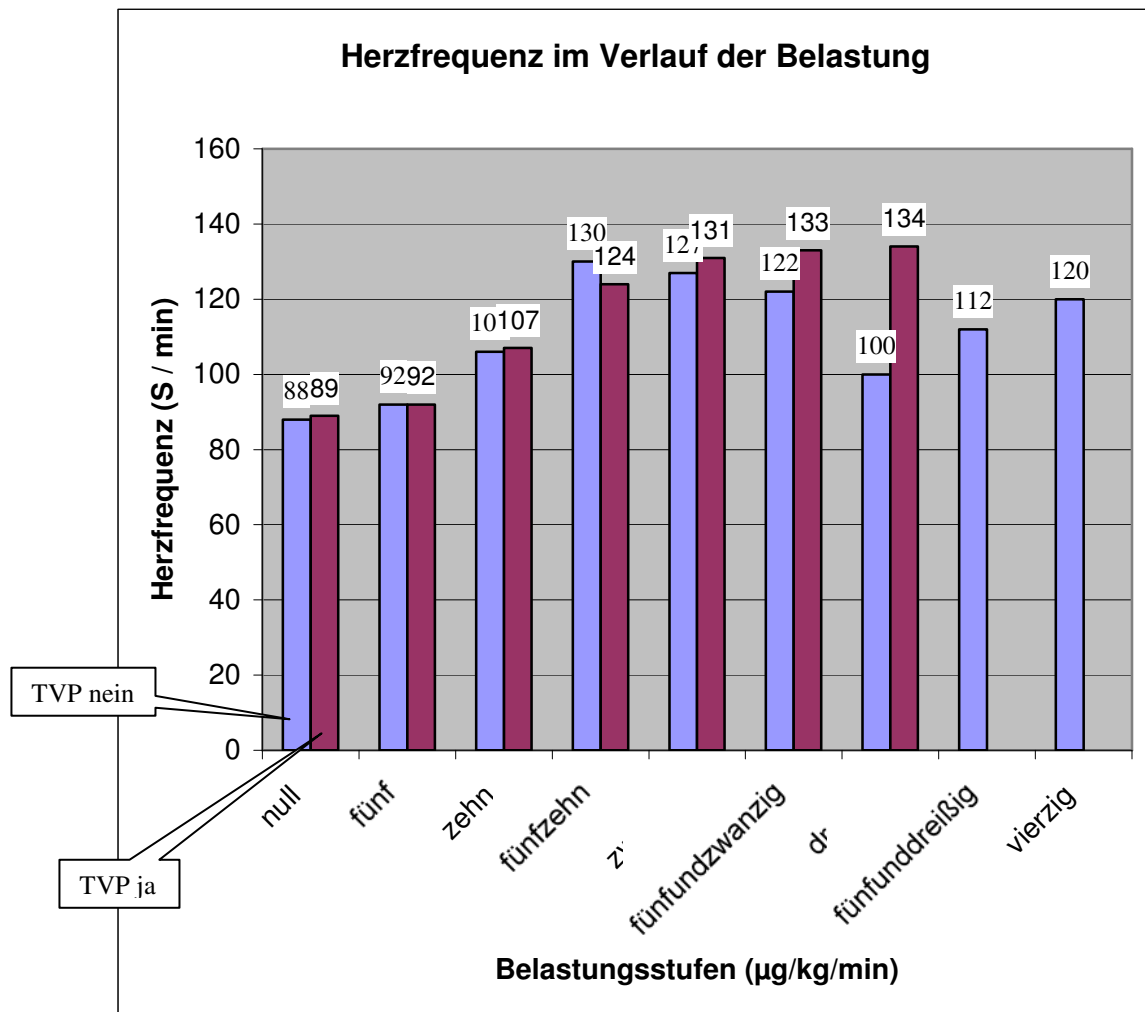
Der systolische Blutdruck stieg unter Dobutaminbelastung ebenfalls höchst signifikant an ( $p < 0,001$ ), fiel aber bei maximaler individueller Belastung tendenzmäßig wieder ab; der Grund lag in der vasodilatierenden Wirkung des Dobutamins, die auch durch die weitere Zunahme des Herzminutenvolumens nicht mehr kompensiert werden konnte. Damit korrelierte auch die

signifikante Abnahme des diastolischen Blutdrucks ( $p < 0,001$ ) während der Belastungsphase.

Diese Ergebnisse galten sowohl für das gesamte Patientenkollektiv wie auch für die spezifisch ausgewählten Patientengruppen; um einen Überblick über den Verlauf zu erhalten, zeigt die Tabelle 21a im Anhang die Parameter für die einzelnen Belastungsstufen. Im Folgenden wurden die gleichen Parameter dann in Tab.21b im Hinblick auf vorhandene bzw. nicht vorhandene TVP betrachtet.

Bei den Belastungsstufen  $20\mu\text{g/kg/Min.}$  und  $25\mu\text{g/kg/Min.}$ , bei denen bereits die meisten Patientenuntersuchungen ihren Endstand erreicht hatten, lag der systolische Blutdruck wie auch bereits im Ruhezustand bei Patienten mit TVP signifikant höher als bei den Patienten ohne TVP; diese Tendenz kündigte sich bereits bei den niedrigeren Belastungsstufen an, allerdings ohne statistisch signifikant zu werden.

Abb. 15: Herzfrequenz im Verlauf der Belastung



In Tab.22 im Anhang wurden Herzfrequenz, diastolischer und systolischer Blutdruck in Ruhe und bei Belastung sowie das daraus resultierende HF – RR – Doppelprodukt bei Patienten ohne und mit TVP den Patienten gegenübergestellt, die auf Grund der Echokardiographieergebnisse nach den von Spes et al. [188] definierten Werten als normal bzw. pathologisch eingestuft wurden.

Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen TVP vorhanden und TVP nicht vorhanden.

### 3.3.2 Transplantationszeit



Es wurde nun der Einfluss der Transplantationszeit ( $\leq 12$  Monate,  $> 12$  Monate) auf die Herzfrequenz, den systolischen und den diastolischen Blutdruck unter steigender Dobutamin-Belastung untersucht. Einen Überblick hierüber geben Tab. 23a und Tab. 23b im Anhang.

Unter steigender Dosierung von Dobutamin (5 bis max.  $40 \mu\text{g/kg/min.}$ ) stieg die mittlere Herzfrequenz von  $89 \pm 13$  bpm auf  $136 \pm 14$  bpm an (bei individueller Maximalbelastung auf  $104 \pm 13$  bpm) und der systolische Blutdruck von  $125 \pm 18$  mmHg auf  $158 \pm 28$  mmHg (bei individueller Maximalbelastung auf  $104 \pm 13$  mmHg), der diastolische Blutdruck fiel von  $76 \pm 12$  mmHg auf  $66 \pm 12$  mmHg (bei individueller Maximalbelastung auf  $77 \pm 12$  mmHg).

Wegen der geringen Fallzahlen bei den Belastungsstufen über  $25 \mu\text{g/kgKG/min}$  mussten diese unberücksichtigt bleiben. Bei einer Belastung bis  $25 \mu\text{g/kg/min}$  zeigte sich bei Herzfrequenz und Blutdruck kein Unterschied zwischen der Transplantationszeit unter und über 12 Monaten.

### **3.3.3 Elektrokardiographiebefunde**

EKG-Messungen (12-Kanal-EKG), Blutdruck-Messungen und Messung der Herzfrequenz erfolgten in Ruhe, jeweils zum Ende jeder Belastungsstufe sowie eine, zwei, drei, fünf und zehn Minuten nach Belastung; die Herzfrequenz (HF) wurde aus dem EKG bestimmt, die Blutdruckmessung erfolgte nach Riva-Rocci (RR). Das Druck-Frequenz-Doppelprodukt (DP) errechnete sich aus dem systolischen Blutdruck (RRs) und der Herzfrequenz.

Der mittlere Aortendruck wurde bestimmt nach der Formel

$$RR_m = RR_d + (RR_s - RR_d) \times 1/3$$

Bei der Auswertung der EKGs ergaben sich folgende Befunde:

Bei vier Untersuchungen war ein kompletter, bei neun Untersuchungen ein inkompletter Rechtsschenkelblock festzustellen; es wurde kein Linksschenkelblock oder höhergradiger AV-Block festgestellt.

Bei drei Patientenuntersuchungen mit vorhandener TVP wurde der anfängliche Schrittmacherrhythmus unter Belastung durch den Eigenrhythmus übersteuert; dabei wurden Höchstfrequenzen von 126 S/Min., 135 S/Min. sowie 136 S/Min. erreicht; bei einem weiteren Patienten ohne TVP wurde der Schrittmacherrhythmus bis zum Abbruch der Belastung (Grund: kein weiterer Anstieg der Herzfrequenz über zwei Belastungsstufen) beibehalten. Die restlichen Patienten zeigten ausnahmslos Sinusrhythmus. Fünf Patienten mit TVP zeigten bei Belastung Extrasystolen, die aber nur in einem Fall zum Abbruch der Belastung führten.

In 58 Fällen waren Veränderungen im EKG festzustellen:

Bei fünf Patienten mit TVP lag eine ST-Senkung in Ruhe vor, bei Belastung waren es 12 Patienten mit TVP und 3 Patienten ohne TVP. T-Negativierung in Ruhe trat 11-mal bei TVP-Patienten auf, 9-mal bei Patienten ohne TVP; in zwei Fällen mit TVP war auch bei Belastung die T-Welle negativ. Auf Grund der geringen Fallzahl konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen TVP vorhanden bzw. TVP nicht vorhanden festgestellt werden.

Tab. 24: EKG-Befunde

### Veränderungen im EKG in Ruhe und bei Belastung

<b>3.3.3.1 Patientenuntersuchungen</b>	<b>TVP + n = 62</b>	<b>TVP - n = 30</b>
<b>Rechtsschenkelblock</b>	3	1
<b>Inkompletter Rechtsschenkelblock</b>	4	5
<b>T-Negativierung in Ruhe</b>	11	9
<b>T-Negativierung bei Belastung</b>	2	0
<b>Herzschritmacher</b>	3	1
<b>ST-Senkung in Ruhe</b>	5	0
<b>ST-Senkung bei Belastung</b>	12	3
<b>Extrasystolen bei Belastung</b>	5	0

Die Tabelle zeigt ein Überwiegen der ST-Senkungen und bei Belastung auftretende Extrasystolen bei Patienten mit nachgewiesener TVP; wegen der geringen Fallzahlen und der vorhandenen Null-Werte („ST-Senkung in Ruhe“, „Extrasystolen bei Belastung“) konnte eine statistische Einordnung nicht vorgenommen werden.

### 3.3.4 M-Mode Echokardiographie

Hier konnten Wanddicke und Wanddickenzunahme des interventrikulären Septums sowie der linken Hinterwand bestimmt werden.

Weiterhin wurden die linksventrikulären enddiastolischen Diameter und endsystolischen Diameter ermittelt, aus denen die prozentuale Verkürzungsfraction FS% berechnet werden konnte.

### **3.3.5 Wanddicke: Gemessene und errechnete Werte**

Bei der semiquantitativen Beurteilung der Wanddickenzunahme wurden die von Spes et al. herausgearbeiteten Ergebnisse zugrunde gelegt [184].

Spes et al. haben bereits 1996 / 1997 nachgewiesen, dass bei Patienten mit TVP nach IVUS-Kriterien die Wanddickenzunahme signifikant reduziert ist [188][184]. Anhand einer Untergruppe konnten Normwerte für herztransplantierte Patienten bestimmt werden [188].

Danach gilt als Normbereich der Wanddicken-Zunahme

- für das Septum	in Ruhe	> 17,2%
	unter maximaler Dobutamingabe	> 45,9%
- für die Hinterwand	in Ruhe	> 41,6%
	unter maximale Dobutamingabe	> 67,6%

Für die linksventrikuläre Diameterverkürzung gilt

in Ruhe	> 25,5%
unter maximaler Dobutamingabe	> 39,9%

Bei Zugrundelegung dieser Werte teilte sich das Patientengut in 82 Patientenuntersuchungen, bei denen in Ruhe keine Wandunregelmäßigkeiten des

Septums auftraten, bei maximaler Belastung waren dies 69 Patientenuntersuchungen. Dem standen 6 pathologische Fälle in Ruhe und 19 Fälle bei maximaler Belastung gegenüber. Für vier Patienten waren keine Werte aufgezeichnet. Während in Ruhe die Aufteilung der Fälle ohne Wandverdickungsstörung auf die Gruppen TVP vorhanden und TVP nicht vorhanden (65,9% und 34,2%) der Verteilung des gesamten Patientengutes auf TVP vorhanden und TVP nicht vorhanden entsprach, zeigte sich bei pathologischen Wanddickezunahmen  $<17,2\%$  ein signifikantes Überwiegen der Patienten mit TVP.

In Ruhe deckten sich nur 34,1 % der Fälle ohne Wandunregelmäßigkeiten mit den IVUS/Angio- Ergebnissen, bei maximaler Belastung lag der Übereinstimmungsgrad dagegen bereits bei 83,3%.

Bei der Wanddicke der linken Hinterwand lagen die Übereinstimmungsgrade ähnlich: in Ruhe bei den nicht-pathologischen Fällen bei 35,8%, bei den pathologischen Fällen lag er bei 76,2%; bei maximaler Belastung bei den nicht-pathologischen Fällen bei 37,8 und bei den pathologischen Fällen bei 85,7%.

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei pathologischen Wandverdickungsstörungen tatsächlich eine TVP vorliegt, ist also sehr hoch und signifikant höher als bei den Beobachtungen in Ruhe.

Tab. 25a: Wanddicke und systolische Wandverdickung: Interventrikuläres Septum

	<b>TVP +/-</b>	<b>TVP -</b>	<b>TVP +</b>	<b>P</b> <b>TVP +</b> <b>vs.</b> <b>TVP -</b>
<b>IVSes Ruhe</b>	16 ± 2	16 ± 1	16 ± 2	0,4
<b>IVSed Ruhe</b>	12 ± 1	11 ± 1	12 ± 2	0,09
<b>Delta IVS %</b>	35 ± 12	38 ± 13	32 ± 10	0,3
<b>IVSes DSE</b>	18 ± 2	18 ± 2	18 ± 2	0,5
<b>Delta IVS %</b>	53 ± 16	61 ± 15	47 ± 14	<b>0,01</b>

Tab. 25b: Wanddicke und systolische Wandverdickung: Linke Hinterwand

	<b>TVP +/-</b>	<b>TVP -</b>	<b>TVP +</b>	<b>P</b> <b>TVP +</b> <b>vs.</b> <b>TVP -</b>
<b>LHWes Ruhe</b>	16 ± 3	16 ± 5	17 ± 2	0,3
<b>LHWed Ruhe</b>	11 ± 2	10 ± 3	12 ± 1	0,2
<b>Delta LHW % Ruhe</b>	46 ± 14	50 ± 18	43 ± 9	0,1
<b>LHWes DSE</b>	19 ± 4	19 ± 6	19 ± 2	0,8
<b>Delta LHW %</b>	73 ± 22	83 ± 27	65 ± 13	<b>0,02</b>

Aus den beiden Tabellen 25a und 25b wird ersichtlich, dass die prozentuale Wandverdickung des interventrikulären Septums und der linken Hinterwand

bei Patienten mit vorliegender TVP signifikant geringer war als bei Patienten ohne nach IVUS-/Angio-Kriterien nachgewiesener TVP.

Bringt man dieses Ergebnis in Beziehung zu den von Spes et al. erarbeiteten Normwerten [187], so ergaben sich sehr deutliche Beziehungen zwischen pathologischen Wandverdickungen und dem Vorhandensein einer TVP. Tab. 26 im Anhang stellt dies eindrücklich dar.

Abb.16a: Pathologische Wandverdickung LHW und IVS in Ruhe;  
TVP vorhanden / nicht vorhanden

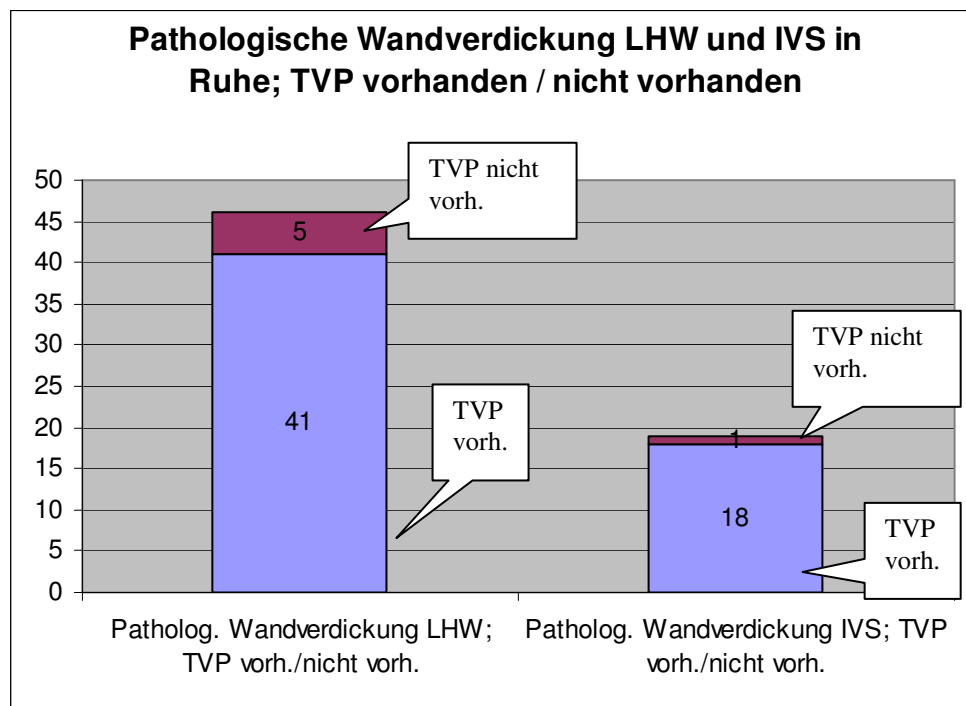
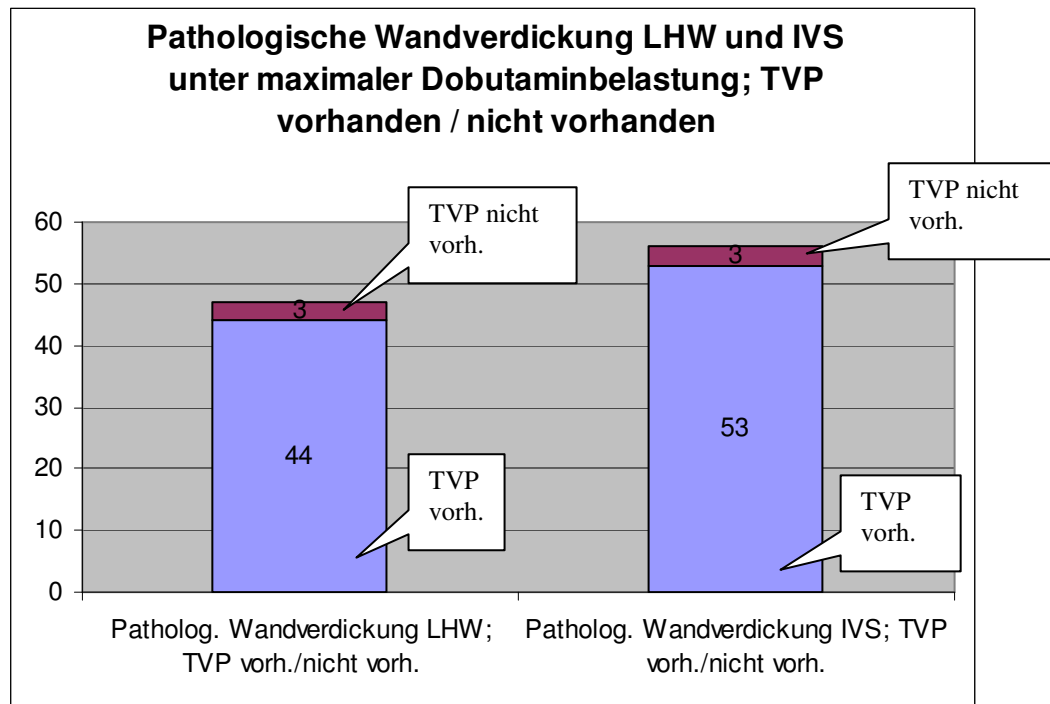


Abb. 16b: Pathologische Wandverdickung LHW und IVS unter maximaler  
Dobutaminbelastung; TVP vorhanden / nicht vorhanden



### 3.3.6 Durchmesser des linken Ventrikels, endsystolische Verkürzung

Der Durchmesser des linken Ventrikels wurde bei jeder Belastungsstufe enddiastolisch und endsystolisch gemessen. Aus diesen Werten konnten die fraktionelle Verkürzung in Ruhe und bei Belastung, sowie die prozentuale Änderung der fraktionellen Verkürzung berechnet werden (vgl. Tab.27 im Anhang).

Die Verkürzung des Diameters des linken Ventrikels in Ruhe und besonders bei Belastung war in allen Patientengruppen deutlich zu erkennen; ein entsprechendes Ansteigen der prozentualen Verkürzungsfraction war ebenfalls bei allen Patientengruppen vorhanden; es zeigten sich jedoch keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zieht man die von Spes et al. erarbeiteten Normwertgrenzen für die prozentualen Verkürzungsfractionen heran [188], so ergaben sich lediglich 4 Fälle der Gruppe TVP vorhanden, die pathologische Werte bei maximaler Dobu-



tamin-Belastung zeigten, bei der Gruppe TVP nicht vorhanden war es nur ein einziger Fall.

### 3.3.7 Zweidimensionale Echokardiographie

Bei der Typisierung der Wandbewegungsstörungen wurde von der allgemein verwendeten Typisierung in die Gruppen A bis D ausgegangen:

Tab. 28: Wandbewegungsstörungen: Typisierung

Wandbewegungsstörung	Ruhe	DSE	Anzahl
<b>Keine WBS</b>			25 (28,4%)
<b>Typ A</b>	Keine WBS	WBS	15 (17,0%)
<b>Typ B</b>	WBS	Zunahme der WBS	29 (33,0%)
<b>Typ C</b>	WBS	WBS gleichbleibend	7 ( 8,0%)
<b>Typ D</b>	WBS	Abschwächung der WBS	12 (13,6%)

Abb. 17: Wandbewegungsstörungen der Typen A – D

## Wandbewegungsstörungen

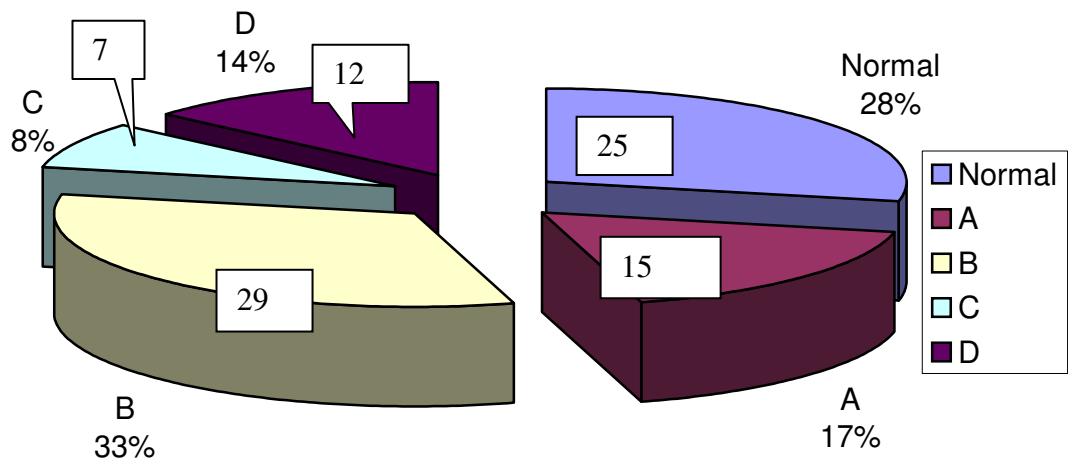
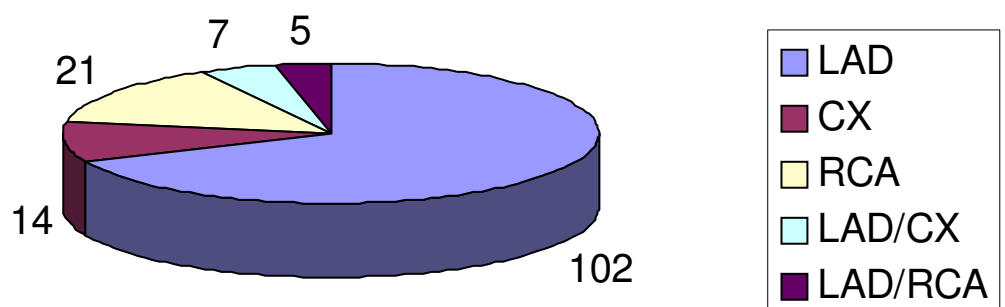


Abb. 18: Pathologische Segmente unter DSE

## Pathologische Segmente unter DSE



Unter Dobutamin-Belastung erwiesen sich 137 der untersuchten Segmente als pathologisch: Bei den Patientenuntersuchungen war 102 x die LAD betroffen, 14 x die CX, 21 x die RCA; 7x zeigten sich LAD und CX, 5 x LAD und RCA als pathologisch.

Die Sensitivität der regionalen Wandbewegungsanalyse erhöhte sich durch die zusätzliche Anwendung der oben gezeigten Ergebnisse.

Eine TVP konnte angenommen werden, wenn der Wandbewegungs-Index  $> 1$  war und / oder die Wanddickenzunahme des Septums oder der Hinterwand unter den oben genannten Normwerten lag.

### **3.3.8 Vergleich mit den Referenzmethoden**

Aus den gemessenen Werten ergaben sich für die Dobutamin-Stressechokardiographie im Vergleich zu den IVUS- und Angio-Ergebnissen eine Sensitivität und Spezifität in folgenden Größen, die in Tab. 29 dargestellt sind.

Tab.29: Sensitivität und Spezifität: Prozentuale Wandverdickung von IVS und LHW in Ruhe und unter maximaler Dobutaminbelastung gegenüber Koronarangiographie und IVUS

		Sensitivität	Spezifität
		gegenüber Koronarangiographie und IVUS	
<b>Wandverdickung IVS %</b>	Ruhe	29,0%	83,3%
	max. DSE	60,2%	90,0%
<b>Wandverdickung LHW %</b>	Ruhe	46,5%	80,0%
	max. DSE	50,0%	86,7%
<b>Wandverdickung IVS % oder LHW %</b>	Ruhe	54%	84,3%
	max. DSE	67%	90,4%

Bei 29,0% der Patientenuntersuchungen der Gruppe TVP vorhanden lagen pathologische Wandverdickungsstörungen in allen Bereichen vor, in 66,1% waren Störungen in mindestens einer Kategorie vorhanden. Bei der Gruppe TVP nicht vorhanden gab es in keinem Fall Wandbewegungsstörungen in allen Bereichen; Störungen in mindestens einer Kategorie traten in lediglich 13,3 % der Fälle auf.

Abb.: 19a und 19b stellen den deutlichen Zusammenhang zwischen Wanddickenänderung und IVUS-Grad dar. Pathologische Wanddickenzunahmen korrelierten signifikant mit dem IVUS-Grad (für das IVS bei maximaler Dobutaminbelastung ergab sich  $p = 0,003$ , für die LHW  $p = 0,01$ ).

Abb. 19a: Wanddickenänderung (%) des IVS unter maximaler Dobutamingabe

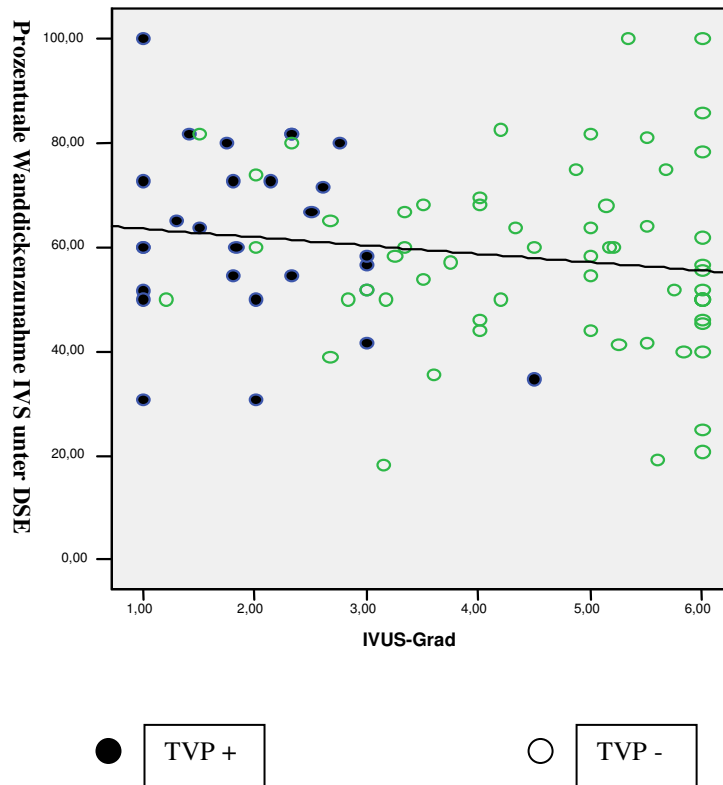
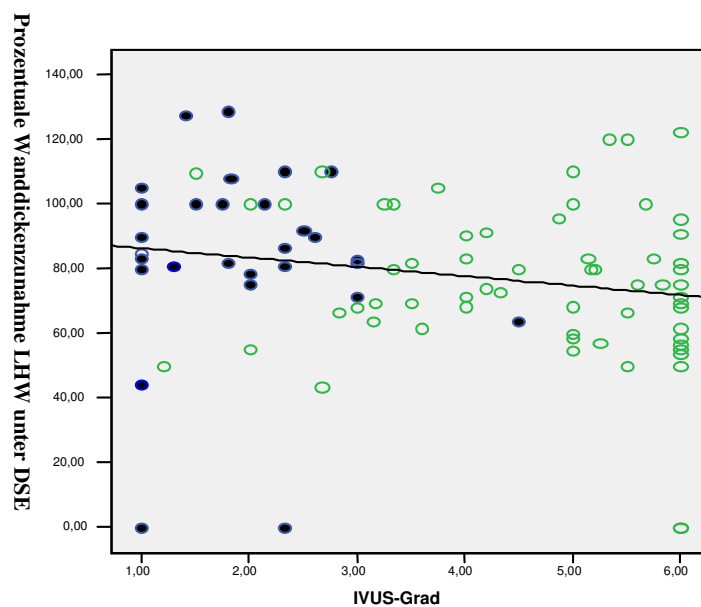


Abb. 19b: Wanddickenänderung (%) der LHW unter maximaler Dobutamingabe



Eine ebenfalls, allerdings statistisch nur schwach signifikante Korrelation ergab sich für die Wanddickenveränderungen des IVS und der LHW in Bezug auf den Angio-Grad (für das IVS:  $p = 0,053$ , für die LHW  $p = 0,054$ ).

Abb. 20a: Wanddickenänderung (%) des IVS unter maximaler Dobutamingabe

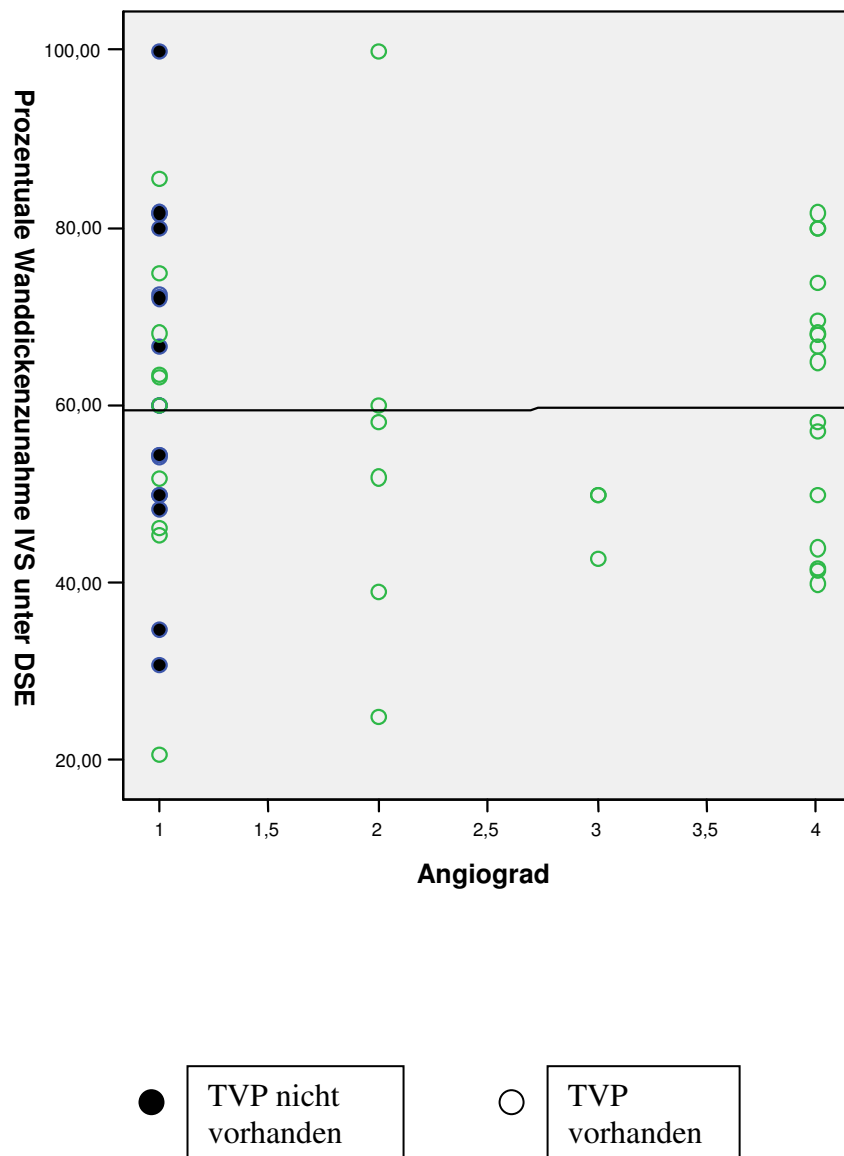
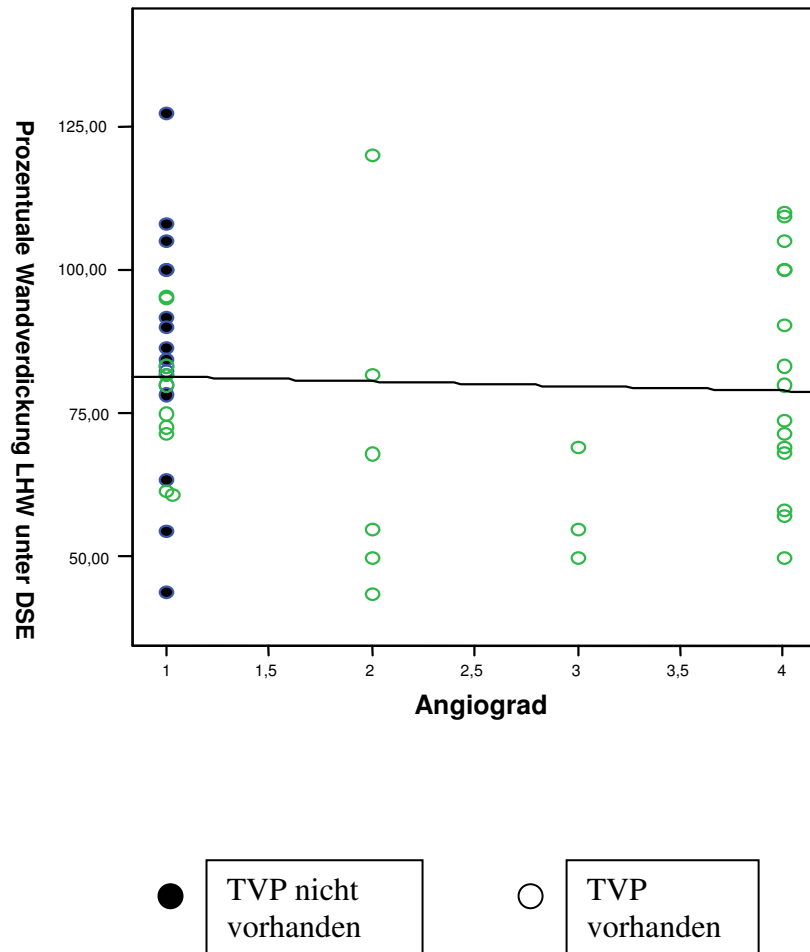


Abb. 20b: Wanddickenänderung (%) der LHW unter maximaler Dobutamingabe



### 3.4 Vergleich der Untersuchungsmethoden DSE und Doppler-Flowmessung

Im letzten Abschnitt dieser Studie wurden nun die beiden Untersuchungsmethoden in ihrer Aussagekraft gegenübergestellt.

Zunächst wurden Sensitivität und Spezifität der Dobutamin-Stressechokardiographie gegenüber den Referenzmethoden dargestellt.

Tab. 30: Sensitivität und Spezifität der DSE gegenüber Koronarangiographie und IVUS

		Angio-graphie		IVUS		Angio-graphie + IVUS	
		Sensitivität %	Spezifität %	Sensitivität %	Spezifität %	Sensitivität %	Spezifität %
DSE	Ruhe	22	94	69	98	98	95
	Stress	35	94	76	95	95	96

Bei der Doppler-Flowmessung ergaben sich bezüglich der koronaren Flussreserve gegenüber der IVUS-Graduierung folgende Werte:



Tab. 31a: Vergleich der koronaren Flussreserve mit der IVUS-Graduierung

Mittlerer IVUS-Grad	Stärke	n	CFR	<b>p = 0,8</b> <b>IVUS-Grad</b> <b>normal vs.</b> <b>IVUS-Grad</b> <b>pathol.</b>
1	normal	8	$3 \pm 1$	
2-4	leicht - mäßig	43	$3 \pm 1$	
> 4	schwer	41	$3 \pm 1$	

Tab. 31b: Vergleich der koronaren Flussreserve mit dem Angio-Grad

Angio-Grad	Stärke	n	CFR	<b>p = 0,7</b> <b>Angio-Grad</b> <b>normal vs.</b> <b>Angio-Grad</b> <b>pathol.</b>
1	normal	28	$3 \pm 1$	
2-3	mäßig	10	$3 \pm 1$	
4	schwer	16	$3 \pm 1$	

Die koronare Flussreserve erwies sich als nicht signifikant gegenüber der IVUS-Graduierung und dem Angio-Grad.

Ebenso wurde der minimale Widerstandsindex in Bezug gesetzt zur IVUS-Graduierung und zum Angio-Grad:

Tab. 32a: Vergleich des minimalen Widerstandsindex mit der IVUS-  
Graduierung

Mittlerer IVUS-Grad	Stärke	n	MRI	<b>p = 0,002</b> <b>IVUS-Grad</b> <b>normal vs.</b> <b>IVUS-Grad</b> <b>pathol.</b>
1	normal	8	1,2 ± 0,4	
2-4	leicht - mäßig	43	1,5 ± 0,4	
> 4	schwer	41	1,8 ± 0,5	

Tab. 32b: Vergleich des minimalen Widerstandsindex mit dem Angio-Grad

Angio-Grad	Stärke	n	MRI	<b>p = 0,124</b> <b>Angio-Grad</b> <b>normal vs.</b> <b>Angio-Grad</b> <b>pathol.</b>
1	normal	28	1,2 ± 0,5	
2-3	mäßig	10	1,5 ± 0,5	
4	schwer	16	1,57 ± 0,4	

Der minimale Widerstandsindex erwies sich als der einzige Indikator, der eine signifikante Korrelation zeigte zu einem pathologischen IVUS-Grad ( $p = 0,002$ ) bzw. eine geringfügige Korrelation zu einem pathologischen Angio-Grad ( $p = 0,124$ ), dies jedoch ohne statistische Relevanz.

Entsprechend wurden nun Spezifität und Sensitivität der Doppler-Flow-Untersuchung gegenüber den Referenzmethoden dargestellt.

Tab. 33: Sensitivität und Spezifität der Doppler-Flow-Untersuchung gegenüber Koronarangiographie und IVUS

	Angio-graphie		IVUS		Angio-graphie + IVUS	
	Sensitivität %	Spezifität %	Sensitivität %	Spezifität %	Sensitivität %	Spezifität %
<b>CFR</b>	26	74	18	73	33	92
<b>MRI</b>	53	78	60	73	64	93
<b>CFR + MRI</b>	54	78	61	73	65	93

Die geringe Sensitivität von 26% gegenüber den Ergebnissen der Koronarangiographie und 18% gegenüber dem IVUS (33% gegenüber der Kombination von Angiographie und IVUS) zeigte die ungenügende Aussagekraft des durch die Doppler-Flow-Untersuchung gewonnenen Wertes der koronaren Flussreserve für die Erkennung der TVP.

Der minimale Widerstandsindex dagegen erwies sich mit einer deutlich höheren Sensitivität und Spezifität als aussagekräftiger; eine Kombination beider Parameter brachte keine nennenswerte Verbesserung der durch den MRI alleine gewonnen Werte.

Der Vergleich zwischen der nicht invasiven Untersuchungsmethode der Dobutamin-Stress-Echokardiographie und der Doppler-Flowmessung basierte auf den in Kapitel 3.1.4. gefundenen Untersuchungsphasen von 0 – 2 Monaten, 10 – 28 Monaten und mehr als 35 Monaten.

Neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen bei den DSE Untersuchungen wurden als Progression einer TVP betrachtet. Untersucht wurde, inwieweit Parameter der Doppler-Flowmessung mit den Ergebnissen der DSE-Untersuchung übereinstimmen.

Tab.34: Vergleich der Ergebnisse der DSE und der Doppler-Flowuntersuchung

<b>Abstand zu HTX</b>	<b>DSE</b>	<b>MRI</b>	<b>CFR</b>	<b>CVRI</b>	<b>APVb</b>	<b>APVm</b>
<b>≤ 2 Monate</b>	Keine WBS	1,3	3,1	0,28	23,6	60,0
	WBS	1,2	3,4	0,26	19,2	46,5
<b>≥ 10 Monate, ≤ 28 Monate</b>	Keine WBS	1,2	3,4	0,26	18,5	60,0
	WBS neu aufgetreten	1,2	3,4	0,26	17,0	54,1
<b>≥ 35 Monate</b>	Keine WBS	1,2	3,4	0,26	18,1	48,7
	WBS, neu aufgetreten	1,5	2,9	0,33	17,1	41,3

Die Übersicht über die Flusswerte zeigte, dass keine Beziehung zwischen neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen bei der DSE-Untersuchung und den aus der Doppler-Flow-Untersuchung gewonnenen Werten gab; sowohl die Flussgeschwindigkeit in Ruhe und unter Adenosinabgabe, die koronare Flussreserve, wie auch die CVFR zeigten keine signifikanten Unterschiede bei neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen der DSE. Da auch der gegenüber der IVUS-Untersuchung und der Koronarangiographie als signifikant aufgetretene minimale Widerstandsindex keine Korrelation zu neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen zeigte, muss die Doppler-Flow-Untersuchung nach den Ergebnissen dieser Studie als ungeeignet für die Erkennung des Fortschreitens einer TVP bezeichnet werden [124].

## 4 Diskussion

Viele nichtinvasive Untersuchungen können nur in begrenztem Ausmaß zuverlässige Aussagen über die Entwicklung der TVP machen. Die Technetium-Myokard-Szintigraphie und Dipyridamol Stress-Echokardiographie können schwere Formen der TVP deutlich machen, nicht jedoch die frühen Stadien [37][38]. Bedeutung und Wert der Belastungs-Echokardiographie sind eingeschränkt durch die nach Herztransplantation häufig reduzierte körperliche Belastbarkeit, die neben der langen präoperativen Dekonditionierung im Rahmen der Grunderkrankung auch auf der Langzeittherapie mit Steroiden beruhen kann. Zudem steigt bei körperlicher Belastung bei transplantierten Patienten die Herzfrequenz verzögert und verlangsamt an, da sie wegen der kardialen Denervierung überwiegend über Plasmakatecholamine vermittelt wird. Die Ischämieschwelle wird daher nicht von allen Patienten erreicht; insofern bieten diese Methoden nur eine geringe Sensitivität zur Erkennung der TVP [132][181][41].

Die vorliegende Studie erstellte einen Vergleich von Dobutaminstress-echokardiographie als nichtinvasiver und Doppler-Flow Untersuchung als invasiver Diagnostik einer TVP nach orthotoper Herztransplantation.

Bei allen 92 Patientenuntersuchungen wurden gleichzeitig eine Doppler-Flow-Untersuchung, eine Dobutaminstress-echokardiographie und eine IVUS-Untersuchung durchgeführt. In 71 Fällen erfolgte zusätzlich eine Myokardbiopsie, bei 21 Patientenuntersuchungen war dies wegen stabiler Verhältnisse nicht erforderlich (10 Fälle) oder der Patient lehnte die Untersuchung ab (11 Fälle).

Die in der Arbeit definierten Kriterien wurden als Nachweis einer Transplantationsvaskulopathie betrachtet. Für 88 von 92 Patientenuntersuchungen lagen für alle Untersuchungen (IVUS, DSE, Doppler-Flow) ausreichende Werte vor; in 62 Fällen (67%) lag eine definierte Transplantationsvaskulopathie vor, bei 10 (16%) Patientenuntersuchungen wurde diese be-

reits im ersten Jahr nach HTX festgestellt, im zweiten und dritten Jahr nach HTX waren es 29 Patienten (47%) und Jahre nach diesem Zeitraum noch 23 Patienten (47%). In 30 Fällen (37%) war keine TVP nach IVUS / Angio Kriterien festgestellt worden; davon fallen 11 Fälle (37%) auf Untersuchungen, die in den ersten 12 Monaten nach HTX durchgeführt wurden, weitere 12 Fälle (40%) auf Untersuchungen aus dem Zeitraum von 2 bis 3 Jahren nach HTX und 7 Fälle (23%) auf den danach.

Das Auftreten einer TVP bei den in dieser Studie erfassten Patienten ist gemessen an den in der Literatur genannten hohen Raten der TVP nach HTX als gering bis mittelmäßig zu bezeichnen. Angiographisch fassbare Veränderungen der Koronarien nach HTX werden postoperativ nach einem Jahr mit bis zu 21%, nach 3 Jahren mit 27 – 56% und nach fünf Jahren mit 42-67% angegeben [43][175][207]. Intravaskulärer Ultraschall erbrachte sogar bei bis zu 75% der Patienten bereits 1 Jahr nach HTX den Nachweis von Intimaveränderungen im Sinne einer TVP [216]. In der vorliegenden Studie lag in 69% der Fälle eine angiographisch und/oder durch IVUS feststellbare TVP vor. Diese Aufteilung ermöglichte die Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

#### **4.1 Frühdiagnostik der TVP**

Die Notwendigkeit einer möglichst frühen Diagnostik der TVP ist wegen der Bedeutung für den Langzeitverlauf der Herztransplantation unbestritten. Da die Koronarangiographie durch Kontrastmittelgaben in die Herzerarterien eine hochauflösende Darstellung der gesamten epikardialen Koronargefäße erlaubt, galt sie lange Zeit als Goldstandard-Methode zur Erkennung und Quantifizierung von Koronarstenosen. Die Limitation dieser Methode, die nur anspricht, wenn bereits größere – v. Birgelen [26] berichtet von 40%igen – Obliterationen des Gefäßinnenlumens vorliegen, wurde bereits 1987 von Glagov et al. [85] unter dem Begriff exzentrisches Gefäßremode-

ling beschrieben. So werden im ersten Jahr nach HTX unter Berücksichtigung einer Plaquedicke von über 0,3mm ungefähr 1/3 der TVP-Erkrankungen, die durch IVUS festgestellt wurden, durch die Koronarangiographie nicht erkannt [144][2], da die Angiographie zwar ein Luminogramm der Arterien liefert, nicht jedoch eine direkte Beschreibung der Beschaffenheit der Gefäßwand. Dieser Nachteil der Angiographie ist bereits in vielen Studien angeführt worden [75][53][100].

## **4.2 Referenzuntersuchungen**

Als Referenzmethoden wurden der bei der Diagnostik der TVP heute allgemein als Goldstandard anerkannte intravaskuläre Ultraschall sowie die Koronarangiographie verwendet. Es galt herauszufinden, inwieweit die nicht-invasive Methode der Dobutaminstresschokardiographie sowie die invasive Methode der Doppler-Flow-Untersuchung als ebenbürtige Untersuchungsmöglichkeiten bei der Frühdiagnostik der TVP betrachtet werden können.

Es mussten allerdings die oben genannten Einschränkungen bezüglich der Koronarangiographie berücksichtigt werden: Die visuelle Auswertung der Angiographie für diese Studie ergab bei 14 von 38 angiographisch unauffälligen Patientenuntersuchungen dennoch echokardiographisch nachgewiesene Wandbewegungsstörungen.

Die hohe Aussagekraft des IVUS ist unbestritten, da bei dieser Methode nicht nur der Gefäßquerschnitt, sondern auch die Wandstruktur der epikardialen Gefäße dargestellt werden können. Insbesondere erweist sich der IVUS wegen der frühzeitigen Diagnosemöglichkeit der TVP als wertvoll [192][216]. Allerdings sind nur Gefäße darstellbar, deren Durchmesser mindestens 2mm beträgt; die maximale Auflösung bei einem 30MHz Schallkopf liegt bei 150µm; trotz dieser guten Voraussetzungen kann nur



eine annähernde Aussage über den Koronarstatus gemacht werden, da längst nicht alle Abschnitte des koronaren Gefäßsystems untersucht werden können; somit kann es, auch wegen der diffusen Ausbreitung der TVP, zu Fehlinterpretationen kommen.

Dennoch ist der IVUS die Untersuchungsmethode mit der höchsten Sensitivität.

Bei den Untersuchungen kam es in keinem Fall zu schwerwiegenden Komplikationen. Das Kontrastmittel für die Koronarangiographie, Adenosin und Dobutamin wurden gut vertragen. Bei den IVUS-Untersuchungen traten ebenfalls keine Zwischenfälle auf. Hiermit befindet sich diese Arbeit in Übereinstimmung mit vielen breit angelegten Studien [161][83][63][98].

### **4.3 Patientengut und Studienpopulation**

Bei dem Patientengut handelte es sich ausschließlich um in der Medizinischen Klinik am Klinikum Innenstadt der Universität München nach erfolgter HTX nachbehandelte Patienten, bei denen gleichzeitig eine IVUS, DSE und Doppler-Flow-Untersuchung durchgeführt wurden; es lag hier also eine monozentrische Längs- und Querschnittsuntersuchung an einem selektierten Patientengut vor.

Die in dieser Arbeit herangezogenen Parameter Grunderkrankung, Empfängeralter, Geschlechtsverhältnis, Ischämiezeit, Medikation, Lipidstoffwechsel unterschieden sich in ihrer Verteilung nicht signifikant von den Ergebnissen vergleichbarer Studien [14][44][91][178][106][87].

Von diesen Parametern wiederum wies nur der Lipidstoffwechsel auf Unterschiede in Hinsicht auf die Entwicklung einer TVP hin:

Wie in vielen Studien [15][102][212][35][104] dargestellt, neigen Patienten nach HTX zu einer Erhöhung der Lipidwerte. Dies ist häufig medikamentös

bedingt durch die chronische Gabe von Steroiden und das für seine Nebenwirkungen bekannte Ciclosporin [15][102]. Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv zeigte insgesamt erhöhte Gesamtcholesterinwerte von durchschnittlich  $228 \pm 51$  sowie LDL-Werte von  $145 \pm 50$ . Das Verhältnis LDL / HDL lag hier bei  $3,0 \pm 1,5$ . Triglyceride mit im Mittel  $185,2 \pm 114$  und HDL mit  $60,0 \pm 31$  erwiesen sich als normal; dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass 29 Patienten (56,9%) lipidsenkende Medikamente erhielten, was die hohe Zahl der Normweltergebnisse des Lipidstoffwechsels erklärt.

Betrachtet man die Untergruppen TVP+ und TVP-, so war mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der HTX ein signifikant stärkerer Anstieg der Gesamtcholesterin- und LDL-Werte in der TVP + Untergruppe zu beobachten. Viele Studien konnten LDL als einen wichtigen prädiktiven Faktor für die Progression der TVP identifizieren [158][104]. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass eine lipidsenkende Therapie mit Statinen das Risiko der Entstehung einer TVP senkt [123][214].

Es war jedoch auch zu beobachten, dass mit größerem zeitlichen Abstand von HTX die Lipidwerte insgesamt deutlich bis signifikant ( $p = 0,068$  für HDL;  $p = 0,042 - 0,043$  für Cholesterin gesamt, LDL, Triglyceride) schlechter wurden.

Weitere Auffälligkeiten zeigten sich beim Spenderalter und bei den Abstoßungsreaktionen:

Das Spenderalter war bei Patienten mit TVP signifikant höher als bei Patienten ohne TVP; besonders deutlich zeigte sich dies bei den weiblichen Patienten, während bei den männlichen Patienten allein betrachtet hier nur eine Tendenz zur Signifikanz vorlag. Eine konkrete Erklärung für diese Beobachtung konnte nicht gefunden werden [120].

Abstoßungsreaktionen geringen Ausmaßes (s. Aufnahmekriterien) wurden nur bei Patienten mit vorhandener TVP beobachtet; dieses sehr deutliche Ergebnis kann daher kommen, dass auf Grund der Patientenselektion vornehmlich Patienten mit relativ stabilem Zustand einbezogen wurden, bei denen ohne Komplikationen vier (Koronarangiographie, IVUS, Doppler-Flowmessung und Dobutamin-Stressechokardiographie) bzw. fünf (zusätzlich Myokardbiopsie) Untersuchungen durchgeführt werden konnten, so dass Abstoßungsreaktionen, wenn überhaupt, bei den gesunden Patienten ohne TVP nicht auftraten. Andererseits ist es auch möglich, dass geringere Abstoßungsgrade bis 1A nach ISHLT zunächst bei Patienten mit TVP auftreten und dass auf Grund der Patientenselektion die Patienten ohne TVP noch nicht tangiert waren.

#### **4.4 Doppler-Flowmessung**

Die Messungen wurden in der LAD und RCX durchgeführt; die gemessenen und berechneten Parameter sind im Ergebnisteil dieser Arbeit angeführt. Der in früheren Studien [112][206] als aussagekräftigster Parameter angenommene Wert der koronaren Flussreserve (CFR: Quotient aus maximalem Blutfluss nach Vasodilatation und basalem Blutfluss) wurde in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt [171][140], da für die exakte Messung die hämodynamischen Bedingungen zum Zeitpunkt der Messung bekannt sein müssen; Veränderungen von Herzfrequenz und Kontraktilität verändern den basalen Blutfluss und somit auch die CFR [95][180]. So ziehen König et al. [124] auf Grund einer 2002 an 25 Patienten durchgeführten Studie, die jeweils im Mittel 1 Monat und 12,5 Monate nach HTX untersucht wurden, den Vorhersagewert von Doppler-Flussmessungen für die Erkennung eines Fortschreitens der TVP generell in Zweifel.

Um das nicht zu lösende Problem zu umgehen, bei den Messungen der CFR das entsprechende Gefäßareal exakt zu erreichen, wurde in dieser Studie mit der vom basalen Blutfluss unabhängigen Größe des minimalen Widerstandsindex MRI gearbeitet; diese Methode zur Berechnung der koronaren Leitfähigkeit [151] wurde seit der grundlegenden Arbeit von DiMario [49] vielfach angewandt.

Bei dieser Studie ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem minimalen Widerstandsindex und dem Ausmaß der Intimaveränderungen. Diese Beziehung wurde bereits in früheren Arbeiten beschrieben [169]. Es existieren hier aber keine Normwerte für die Abgrenzung des minimalen Widerstandsindex in einen pathologischen und einen nichtpathologischen Bereich, so dass die hohe Korrelation ( $p < 0,001$ ) zunächst als Ergebnis stehen bleiben muss. Die gleiche Aussage gilt für die signifikante Korrelation zwischen dem mittleren Intimaindex und dem Angiograd ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ).

#### **4.4.1 Flussmessung bei linksventrikulärer Hypertrophie**

Bekannt ist, dass bei Vorliegen einer LVH der koronare Blutfluss nicht in der Weise durch Gefäßdilatation auf erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards reagiert, wie dies ohne LVH der Fall ist [140].

In dieser Studie ergab sich, dass die basale koronare Flussgeschwindigkeit in den hypertrophierten Ventrikeln gegenüber nicht hypertrophierten signifikant erhöht war.

Signifikant erniedrigt waren die CFR und die koronare Widerstandreserve CVFR; dies konnte in anderen Studien gleichermaßen festgestellt werden [140]. Keine Unterschiede bestanden bei dem systolischen Doppelprodukt  $DP_{sys}$  und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck LVEDP, den beiden Größen, die den myokardialen Sauerstoffbedarf beschreiben.

Natürlich ergab sich auch kein Unterschied bzgl. des minimalen Widerstandsindex MRI, da dieser von den hämodynamischen Ruhebedingungen abgekoppelt ist.

Die signifikanten Zusammenhänge zwischen vorhandener bzw. nicht vorhandener Linksherzhypertrophie fanden keine Entsprechung bezüglich vorhandener bzw. nicht vorhandener TVP. Da auch die seriellen Untersuchungen keine weiterführenden Ansätze erbrachten, könnten allenfalls noch über einen längeren Zeitraum angesetzte Studien weitere Erkenntnisse bringen.

#### **4.4.2 Reproduzierbarkeit der Doppler-Flussmessung**

Repetitiv durchgeführte Messungen in den Koronararterien führten zu hohen Übereinstimmungen der Messungen für die LAD (prozentuale Abweichung von 3 % in Ruhe und 7,6% bei maximaler Adenosinabgabe) und für die RCX (prozentuale Abweichung von 4,1% in Ruhe und 6,8% bei maximaler Belastung), so dass von einer guten bis sehr guten Reproduzierbarkeit ausgegangen werden kann. Da die Flussgeschwindigkeit bereits nach ca. 60 s nach maximaler Adenosinabgabe wieder auf den Ausgangswert zurückging, konnten die Wiederholungsmessungen in einem vertretbaren Zeitrahmen durchgeführt werden.

#### **4.4.3 Vergleich der Ergebnisse von Doppler-Flussmessung und intravaskulärer Ultraschallbildgebung bzw. Koronarangiographie**

Die in der Literatur von Kof et al [124] beschriebene statistisch signifikante indirekte Proportionalität zwischen mittlerer Intimadicke und mittlerer Plaquelast einerseits und Koronarreserve andererseits wird von einigen Autoren angezweifelt; Klauss et al. [112], auch Causell et al. [39] erhielten

keine Korrelation zwischen den genannten Größen. In der vorliegenden Studie war hier ebenfalls kein Zusammenhang zu eruieren.

Erst bei fortgeschrittener TVP, die auch angiographisch bereits Stenosen erkennen ließ, zeigte sich eine verringerte Koronarreserve.

Für beide Referenzmethoden ergab sich die oben beschriebene signifikante Korrelation zwischen minimalem Widerstandsindex und durch IVUS bzw. Koronarangiographie festgestellter TVP. Wie im Ergebnisteil dargestellt, ist diese Beziehung zwar zur Feststellung einer TVP geeignet, nicht aber zur Analyse des Fortschreitens einer TVP.

#### **4.5 Dobutamin-Stressechokardiographie**

Der Wert der DSE für die frühzeitige Diagnose der TVP liegt in der Untersuchungsmethode als nicht-invasivem Verfahren.

Die Stressechokardiographie hat sich seit ihrer Einführung zunehmend auf Dobutamin als Belastungsmedikament konzentriert. Die positiv inotrope und chronotrope Wirkung erhöht den Sauerstoffbedarf des Myocards, der bei Vorliegen einer Stenose nicht durch einen erhöhten Blutfluss kompensiert werden kann, so dass es zu myocardialer Ischämie und regionalen Wandbewegungsstörungen kommt.

##### **4.5.1 Klinischer Verlauf der Belastung**

Die Belastung erfolgte nach den in neueren Untersuchungen üblich gewordenen 5-Minuten-Intervallen [208][209], beginnend mit  $5\mu\text{g/kg/min}$  und einer Steigerung von  $5\mu\text{g/kg/min}$  bis zur Maximaldosis von  $40\mu\text{g/kg/min}$ ; obwohl diese Dosis nur selten erreicht wird, in dieser Studie nur in einem Fall, wird in der Literatur in den meisten Fällen  $40\mu\text{g/kg/min}$  als Maximaldosis genannt [48][87]. Die durchschnittliche maximale Dobutamingabe lag

mit 19,67  $\mu\text{g/kg/min}$  relativ niedrig (höhere Werte zwischen 24 und 31  $\mu\text{g/kg/min}$  bei Herregods [94], Derumeaux et al. [48] und Günther et al. [87]), deckte sich aber mit den Ergebnissen der ebenfalls an Patienten der Medizinischen Klinik des Klinikums Innenstadt der Universität München durchgeführten Untersuchungen von Reichle [169], der einen Mittelwert von 20  $\mu\text{g/kg/min}$  nennt. Die Erklärung [169] für die relativ niedrige maximale Dobutamindosis, nämlich dass bei dem 5min / 5  $\mu\text{g/kg/min}$ -Schema insgesamt absolut mehr Dobutamin verabreicht wird als bei kürzeren Zeitintervallen, scheint sich durch diese Arbeit zu bestätigen. Die Kriterien für den Abbruch der Belastung werden in Kapitel 3.3 ausführlich dargelegt; sie sind, verglichen mit anderen Studien, in keiner Weise auffällig; in keinem Fall traten ernsthafte Komplikationen auf; auch dies deckt sich mit den Angaben aus der Literatur [217][142][18][3][62][67][142][182].

#### **4.5.2 Hämodynamik**

Das Verhalten der Herzfrequenz nach Dobutaminbelastung wies keine Auffälligkeiten auf; es erfolgte der übliche signifikante Anstieg der Herzfrequenz nach Dobutaminzufuhr; die kritische Schwelle von 60% der altersgemäßen Ausbelastungsfrequenz, die nach den Ergebnissen der Arbeiten von Cohen [39][40] als Ischämieschwelle gilt, wurde von allen Patienten erreicht, so dass man davon ausgehen kann, dass alle hämodynamisch wirksamen Koronarveränderungen erfasst wurden.

Wegen des bei transplantierten Patienten häufig erhöhten Blutdrucks erhielten alle 52 Patienten Antihypertensiva, so dass bei Durchführung der DSE im Ruhezustand in nur 10 Fällen RR-Werte systolisch über 140mmHg und in 5 Fällen diastolische Werte >90 mmHg auftraten. Das Blutdruckverhalten während der Belastung entsprach den üblichen Erwartungen: angemessener Anstieg des systolischen Blutdrucks von im Mittel  $124 \pm 18$  mmHg auf

145 ± 27 mmHg, deutlicher Abfall des diastolischen Blutdrucks bei nahezu konstantem mittleren Blutdruck unter maximaler Belastung. Extrem hohe RR-Werte systolisch > 250mmHg, diastolisch > 120mmHg kamen nicht vor; nur in einem Fall trat ein extrem niedriger diastolischer Wert von 35mmHg auf, systolische Werte unter 80mmHg kamen nicht vor. Zwischen den einzelnen Patientengruppen, insbesondere den Gruppen mit vorhandener bzw. nichtvorhandener TVP bestand hinsichtlich des RR-Verhaltens unter DSE kein signifikanter Unterschied, so dass diese Parameter nicht für eine Aussage über das Vorhandensein einer TVP herangezogen werden konnten.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv lag, wie dies allgemein bei transplantierten Patienten beobachtet wird [87], eine deutlich erhöhte Ruhefrequenz mit 88 ± 15 S/min vor. Unter Dobutaminzufuhr kam es bei allen Patienten zu einem raschen und deutlichen Anstieg der Herzfrequenz auf durchschnittlich 138 ± 13 S/min, wobei die maximale Dobutamindosis mit durchschnittlich 20 ± 6µg/kg/min bei einer ursprünglich angestrebten Dosis von 40µg/kg/min sehr gering lag. Die Überempfindlichkeit des transplantierten Herzens auf Katecholamine ist in früheren Studien hinreichend dargestellt worden [30][163][172].

Korrespondierend mit dem Frequenzanstieg erhöhte sich auch das Doppelprodukt HF / Blutdruck. Unter Dobutaminbelastung stieg auf Grund des erhöhten Sauerstoffverbrauchs des Myocards das Doppelprodukt in allen Patientengruppen an, so dass auch dieser Parameter nicht für eine diskriminierende Aussage bzgl. einer TVP genutzt werden konnte.

#### **4.5.3 Elektrokardiographie und Echokardiographie**

In vielen Studien wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Aussagekraft der DSE durch die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs nicht oder nur unzurei-



chend unterstützt werden kann [173][181][55][144]; Gründe dafür sind Zitterartefakte, die unter Belastung gehäuft auftreten, das Vorhandensein eines Rechtsschenkelblocks sowie die für eine optimale Durchführung der Echokardiographie-Untersuchung erforderliche Verschiebung der Elektroden nach kaudal um bis zu zwei Interkostalräume. Allerdings ist das EKG wichtig zur Feststellung neu auftretender Rhythmusstörungen unter Dobutaminbelastung.

Eine deutliche Verbesserung der Aussagekraft der DSE wird durch die M-Mode Echokardiographie erreicht [186], die bei den Untersuchungen zum Einsatz kam; limitierender Faktor war hier lediglich die unzureichende Schallbarkeit bei 7 Patientenuntersuchungen.

Wanddickenzunahme von Septum und / oder linksventrikulärer Hinterwand:  
Es konnte kein eindeutiger Nachweis geführt werden, dass unterdurchschnittliche Wanddickenzunahmen sicher auf eine TVP schließen lassen.

Zwischen unternormwertiger Wanddickenzunahme und Wandbewegungsstörungen in der 2-dimensionalen Echokardiographie ließ sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang feststellen.

Enddiastolischer und endsystolischer Ventrikeldurchmesser, prozentuale Wanddickenveränderung und relative Verkürzungsfraction:

Wie in Kapitel 3.3.6 ausgeführt, zeigte sich unter DSE der endsystolische linksventrikuläre Durchmesser signifikant verringert; enddiastolisch trat nur eine geringfügigere Veränderung ein. Auch die relative Verkürzungsfraction (FS) wurde als funktionaler Testparameter herangezogen [181]; sie brachte aber keine statistisch verwertbaren Ergebnisse.

#### 4.5.4 Vergleich mit den Referenzmethoden

Bei den vielen Studien, die bereits zum Nachweis der TVP durch die Dobutaminstresschokardiographie durchgeführt worden sind, zeichnete sich eine hohe bis sehr hohe Sensitivität und Spezifität gegenüber den Referenzuntersuchungen Angiographie bzw. IVUS ab, so z.B.

	Sensitivität	Spezifität
Akosah et al. 1994 und 1998 Gegenüber Koronar- Angiographie [5][6][4]	95%	55%
Derumeaux et al. 1995 Gegenüber Koronar- Angiographie [48]	86%	91%
Spes et al. 1999 Gegenüber Koronar- Angiographie und IVUS [182]	72%	88%
In der vorliegenden Studie wurden erreicht:		
gegenüber Koronar- Angiographie	76%	94%

Gegenüber IVUS	76%	95%
Gegenüber Koronar- Angiographie und IVUS	95%	96%

Mit diesen guten bis sehr guten Werten bestätigte sich die Untersuchungsmethode der Dobutaminstresschokardiographie als wichtige und aussagekräftige Alternative zu invasiven Untersuchungsverfahren [7][13].

#### **4.6 Sicherheit der Methoden, unerwünschte Nebeneffekte, Risiken**

Wie in der Literatur sehr häufig dargestellt [3][67][142], ist die Komplikationsrate bei der Stressechokardiographie äußerst gering, insbesondere wenn, wie auch in dieser Studie geschehen, Dobutamin als Vasodilatans dient und das sich immer häufiger durchsetzende Belastungsschema  $5\mu\text{g/kgKG} // 5$  Minuten pro Belastungsstufe ausgehend von  $25\mu\text{g}$  bis zur Maximaldosis von  $40\mu\text{g/kgKG/Min.}$  angewandt wird. Bei diesem Schema wird im Vergleich zu früheren Studien [5][48][46][42][186] der hämodynamische Effekt des Dobutamins verstärkt [208], da bei gleicher maximaler Dobutamindosis die Gesamtmenge des Dobutamins wegen der längeren Zeitintervalle größer ist; zudem ermöglicht das größere Zeitintervall eine optimale echokardiographische Aufzeichnung.

Die in der Literatur beschriebenen geringgradigen Komplikationen [3][67] wie Arrhythmien, arterielle Hyper- und Hypotonien, starkes Druckgefühl im Kopf, Wärmegefühl, Tremor, Harndrang führten lediglich bei 6 Patienten zu einem Abbruch der Belastung. Alle Nebeneffekte waren vollständig reversibel; in keinem Fall traten Ereignisse auf, die den Patienten gefährdet hätten.

Die intrakoronare Doppler-Flussmessung ist wie die intravaskuläre Ultraschallbildgebung vom Verfahren her soweit ausgereift, dass auch hier die Risiken für den Patienten als sehr gering zu beschreiben sind [92]. Als Vasodilatans wurde ausschließlich Adenosin verwendet, das gegenüber dem früher verwendeten Papaverin wesentlich besser toleriert wird. Bei nur 3 Patienten traten AV-Überleitungsstörungen auf, die sich aber spontan zurückbildeten. Die intrakoronare Gabe von Nitroglycerin [161] vor der IVUS-Untersuchung diente der erfolgreichen Vorbeugung von katheterinduzierten Gefäßspasmen, so dass alle Untersuchungen trotz der durch die Flow-Messung um ca. 30 Minuten verlängerten Untersuchungszeit komplikationslos verliefen. Die Gabe von 16µg Adenosin wurde von den Patienten wegen der Kürze der Wirkungsdauer gut toleriert.

Beide Methoden sind also gut erprobt und können als sicher gelten. Sowohl die DSE [3][62][67][142][182] wie auch die Doppler-Flussmessung [83][92][161] gelten als nahezu frei von schwerwiegenden Komplikationen.

#### **4.7 Korrelation der einzelnen Untersuchungsmethoden**

Die als Referenzmethoden herangezogenen Methoden der Koronarangiographie und IVUS unterscheiden sich bekanntlich deutlich in ihrer Aussagekraft. Zahlreiche Studien haben die Unterschätzung der TVP durch die Koronarangiographie bereits belegt [93][149]. Die vorliegende Studie erbrachte für die Befunde der Angiographie im Vergleich zu der allgemein als Goldstandard anerkannten intravaskulären Ultraschallbildgebung eine Sensitivität von 31% und eine Spezifität von 100%; für die mittleren IVUS-Grade (IVUS-Grad 2-4) wurde eine Spezifität von 35% und für die schweren Fälle (IVUS Grad >4) eine Spezifität von 27% eruiert.

Ergebnisse dieser Größenordnung sind durch viele Studien belegt [190]. Sie weisen auf die Limitation der Angiographie bes. bzgl. der Beurteilung kleiner Gefäßlumina hin [157].

## **5 Zusammenfassung**

Bei den Patienten-Charakteristika zeigten sich mehrere Einflüsse, die die Entstehung einer TVP positiv beeinflussten:

Patienten, die eine TVP entwickelten, hatten einen signifikant älteren Spender als Patienten ohne TVP; weiterhin bestätigte diese Studie die bekannte Erfahrung, dass die Länge des Abstands zu HTX die Entwicklung einer TVP begünstigt.

Bei längerem Abstand zu HTX erwiesen sich auch die Serumlipidwerte, insbesondere der LDL-Wert, als signifikant schlechter als bei kürzerem Abstand, so dass hier ein weiterer, die Entstehung der TVP begünstigender Faktor zu erkennen war.

Obwohl nur Patienten mit geringen Abstoßungsreaktionen in die Studie aufgenommen wurden (bis Stufe 1A ISHLT), war ein signifikanter Einfluss auf die Entstehung einer TVP festzustellen.

Ein Einfluss der Ischämiezeit, der in verschiedenen Studien als begünstigender Faktor diskutiert wird, konnte dagegen nicht festgestellt werden.

Weitere Unterschiede bei der Analyse der seriellen Untersuchungen konnten bezüglich der Patientencharakteristika nicht beobachtet werden (vgl. S. 47).

Bei der Doppler-Flowuntersuchung zeigte sich in erster Linie der minimale Widerstandsindex als wichtiger Parameter für die Früherkennung einer TVP: sowohl mit dem mittleren Intima-Index wie auch mit dem Angio-Grad ergaben sich signifikante Übereinstimmungen. Die anderen Flussparameter waren dagegen im engeren Sinn nicht aussagekräftig.

Bei der Dobutaminstresschokardiographie ergab sich dagegen eine hohe Übereinstimmung von Wandbewegungsstörungen und pathologischem mittleren IVUS Grad bzw. pathologischem Angio-Grad.

Die Flusswerte der Doppler-Flow-Untersuchung zeigten eine geringe, statistisch nicht signifikante Korrelation gegenüber den Ergebnissen der Stress-echokardiographie.

## 6 Literaturliste

- [1] Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB: Is intravascular ultrasound clinically useful or is it just a research tool? *Heart* 1997;78(Suppl.2):27-30
- [2] Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Inguez A, Hernandez R, Zamorano J, Perez-Vizcayne MJ, Zarco P: Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994;127:536-544
- [3] Akosah KO, Denlinger B, Mohanty PK: Safety profile and hemodynamic responses to beta-adrenergic stimulation by dobutamine in heart transplant patients. *Chest* 1999;116:1587-1592
- [4] Akosah KO, McDaniel S, Hanrahan JS, Mohanty PK: Dobutamine Stress Echocardiography Early After Heart Transplantation Predicts Development of Allograft Coronary Artery Disease and Outcome. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1607-1614
- [5] Akosah KO, Mohanty PK: Role of dobutamine stress echocardiography in heart transplant patients. *Chest* 1998;113:809-815
- [6] Akosah KO, Mohanty PK, Funai JT, Jesse RL, Minisi AJ, Crandall CW, Kirchber D, Guerraty A, Salter D: Noninvasive Detection of Transplant Coronary Artery Disease by Dobutamine Stress Echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:1024-1038



- [7] Akosah KO, Olsovsky M, Kirchberg D, Salter D, Mohanty PK: Dobutamine Stress Echocardiography Predicts Cardiac Events in Heart Transplant Patients. *Circulation* 1996;94(Suppl.II):283-288
- [8] Akosah KO, Olsovsky M, Mohanty PK: Dobutamine Stress-Induced Angina in Patients with Deinnervated Cardiac Transplants. *Chest* 1995;108:695-700
- [9] Angermann CE, Bullinger M, Spes CH, Zellner M, Kemkes BM, Theisen K: Quality of life in long-term survivors of orthotopic heart transplantation. *Z Kardiol* 1992;81:411-417
- [10] Anguita M, Lopez-Rubio F, Arizon JM, Latre JM, Casares J, Lopez-Granados A, Mesa D, Gimenez D, Torres F, Concha M, Valles F. Repetitive nontreated episodes of grade 1B or 2 acute rejection impair long-term cardiac graft function. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:452-460
- [11] Ardehali A, Drinkwater DC, Laks H, Drake TA: Cardiac allograft valculopathy. *Am Heart J* 1993;126:1498-1502
- [12] Ardehali A, Laks H, Drinkwater DC, Kato NS, Permut LC, Grand PW, Aharon AS, Drake TA. Expression of major histocompatibility antigens and vascular adhesion molecules on human cardiac allografts preserved in University of Wisconsin solution. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:1044-1052
- [13] Bacal F, Moreira LF, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, Bocchi E, Bellotti G, Ramires JF: Dobutamine stress echo-

cardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients longterm after heart transplantation: 4-Year prospective evalutaion. *J of Heart and Lung Transplant* 2004;23:1238-1244

- [14] Balk AHMM, Simoons ML, vd Linden MJMM, de Feyter PJ, Mochtar B, Weimar W, Bos E: Coronary artery disease after heart transplantation: timing of coronary artigraphy. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:89-99
- [15] Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA, Frazier OH, Chandler L, Payton RC, Cocanougher B, Jones PH, Young JB, Gotto AM: Hyperlipidemia after heart transplantation: report of a 6-year experience with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1315-1321
- [16] Barnard CN: A human cardiac transplantation: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. *S Afr Med J* 1967; 41:1271-1274
- [17] Bartunek J, Marwick TH., Rodrigues AC, et al.: Dobutamine-induced wall motion abnormalities: Correlation with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography: *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1429-1436
- [18] Baudhuin T, Marwick T, Melin J, Wijns W, D'Hondt A-M, Detry J-M: Diagnosis of coronary artery disease in elderly patients: safety and efficacy of dobutamine echocardiography. *Eur Heart J* 1993;14:799-803
- [19] Beleslin BD, Ostojic M., Stapanovic J, et al.: Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia: Head-to-head

comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests.  
*Circulation* 1994;90:1168-1176

- [20] Berwing K, Friedl A, Schaper J, Huth C, Schwarz Th, Klövekorn WP, Schlepper M: Doppler-echokardiographische Parameter zum Nachweis akuter Abstoßungen nach Herztransplantation. *Z Kardiol* 1994;83:225-233
- [21] Bieber CP, Hunt SA, Schwinn DA, Jamieson SW, Reitz BA, Oyer PE, Shumway NE, Stinson EB: Complications in long-term survivors of cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1981; 8:207-211
- [22] Billingham ME. Cardiac Transplant Artherosclerosis: *Transplant Proc* 1987;19(Suppl.5):19-25
- [23] Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:38-44
- [24] Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, Mc Callister HA, Snovar DC, Winters GL, Zerbe A: A working formulation for the standartization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. *J Heart Transplant* 1990;9:587-593
- [25] Bilodeau M, Fitchett DH, Guerraty A, Sniderman AD: Dyslipoproteinemias after heart and heart-lung transplantation: potential relation to accelerated graft arteriosclerosis. *J Heart Transplant* 1989;8:454-459

- [26] von Birgelen C, Di Mario C, Serruys PW: Structural and functional characterization of an intermediate stenosis with intracoronary ultrasound and Doppler: A case of “reverse Glagovian modeling”. *Am Heart J* 1996; 132:694-696
  
- [27] Bocci EA, Ahualli L, Amuchastegui M, Boullon F, Cerutti B, Colque R, Fernandez D, Fiorelli A, Olaya P, Vulcado N, Perrone SV: Recommendations for use of everolimus after heart transplantation: results from a Latin-American Consensus Meeting. *Transplant Proc* 2006, Apr; 38(3):937-942
  
- [28] Boks W, Wellnhofer E, Klimek W, Scharl M, Dreysse S, Musci M, Hummel M, Hetzer R: Intravascular ultrasound assessment of longitudinal plaque distribution patterns in patients with angiographically silent coronary artery disease after heart transplantation. *Coron Artery Dis* 2002, Nov; 13(7):349-356
  
- [29] Born N, Lancee CT, Van Egmont FC: An ultrasonic intracardiac scanner. *Ultrasonics* 1972; 10:72-76
  
- [30] Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH: Cardiac and Peripheral Vascular Responses to Adrenoceptor Stimulation and Blockade After Cardiac Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1229-1238
  
- [31] Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A, Liang D, Schroeder JS, Oesterle SN, Alderman EL, Popp RL, Yeung AC: Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1995; 92:1126-1132

- [32] Bradley AJ, Alpert JS: Coronary flow reserve. *Am Heart J* 1991; 112:1116-1128
- [33] Buda AJ, Fowles RE, Schroeder JS, Hunt SA, Cipriano PR, Stinson EB, Harrison DC. Coronary artery spasm in the denervated transplanted human heart. A clue to underlying mechanisms. *Am J Med* 1981;70:1144-1149
- [34] Caracciolo EA, Wolford ThL, Underwood RD, Donohue ThJ, Bach RG, Miller LW, Kern MJ: Influence of Intimal Thickening on Coronary Blood Flow Responses in Orthotopic Heart Transplant Recipients. *Circulation* 1995; Nov;92(Suppl.9):II182-190
- [35] Chamorro CI, Almenar L, Martinez-Dolz L, Sanchez-Lacuesta E, Martin-Pastor J, Ten-Morro F, Sanchez-Soriano RM, Aguero J, Ortiz V, Moro JA, Salvador A. Do cardiovascular risk factors influence cardiac allograft vasculopathy? *Transplant Proc* 2006 Oct;38(8):2572-2574
- [36] Chauhan A, Mullins P, Thuraisingham S, Taylor G, Petch M, Schofield P: Validation Study of a Doppler-Tipped Angiographic Catheter for Measurement of Coronary Flow Reserve. *Am J Cardiol* 1993;71:1119-1121
- [37] Cilberto GR, Mascarello M, Gronda E, Bonancina E, Anjos MC, Alberti A, de Vita C: Acute rejection after heart transplantation: non-invasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1156-1161
- [38] Cilberto GR, Massa D, Mangiavacchi M, Banti F, Danzi GB, Cataldo EG, Cipriani M, Piccalo G, Dabala A, Gronda E, DeVita

- C: Coronary artery disease after heart transplantation: non invasive evaluation with exercise thallium scintigraphy. *Eur Heart J* 1993;14:226-229
- [39] Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, Binenbaum SZ, Wilchfort SD, Kim CS: Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1311-1318
- [40] Cohen JL, Ottenweller JE, George AK, Duvvuri S: Comparison of dobutamine and exercise echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:1226-1231
- [41] Collings CA, Pinto FJ, Valantine HA, Popylisen S, Puryear JV, Schnittger I: Exercise echocardiography in heart transplant recipients: A comparison with angiography und intracoronary ultrasonography. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:604-613
- [42] Coma-Canella I: Dobutamine stress test to diagnose the presence and severity of coronary artery lesions in angina. *Eur Heart J* 1991;12:1198-1204
- [43] Constanzo MR, Naftel DC, Pritzker, MR, Hellmann JK, Boehmer JP, Brozena SC, Dec WG, Ventura HO, Kirklin JK, Bourge RC, Miller LW: Heart transplant coronary artery disease detected by angiography: a multi-institutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:744-753
- [44] Constanzo-Nordin MR: Cardiac allograft vasculopathy: relationship with acute cellular rejection and histocompatibility. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:90-103

- [45] Czernin J, Müller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, Chen K, Chan A, Phelps ME, Schelbert HR: Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993;88:62-69
- [46] Day JD, Rayburn BK, Gaudin PB, Baldwin WM III, Lowenstein CJ, Kasper EK, Baughman KL, Baumgartner WA, Hutchins GM, Hruban RH: Cardiac allograft vasculopathy: the central role of ischemia-induced endothelial cell injury. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:142-149
- [47] Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Bessou JP, Cribier A, Saoude N, König R, Soyer R, Letac B: Dobutamine Stress Echocardiography in Orthotopic Heart Transplant Recipients. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1665-1672
- [48] Derumeaux G, Redonnet, Soyer R, Cribier A, Letac B : Assessment of the progression of cardiac allograft vasculopathy by dobutamine stress echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:259-267
- [49] DiMario C, Krams R, Gil R, Serruys PW: Slope of the instantaneous hyperaemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation. *Circulation* 1994;90:1215-1224
- [50] Dong C, Wilson JE, Winters GL, McManus BM: Human transplant coronary artery disease: pathological evidence for Fas-mediated apoptotic cytotoxicity in allograft arteriopathy. *Lab Invest* 1996;74:921-931

- [51] Donohue Th, Aguirre F, Miller L, Kern MJ: Angiographic and intracoronary flow velocity reversal in a transplanted heart: A Common etiology fo an uncommon condition. *Am Heart Journal* 1992;123:1374-1379
- [52] Donohue Th, Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Wolford Th, Bell CA, Segal J: Assessing the Hemodynamic Significance of Coronary Artery Stenoses: Analysis of Translesional Pressure-Flow Velocity Relations in Patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;33:449-458
- [53] Dressler FA, Miller LW: Necropsy versus angiography: how accurate ist angiography? *J Heart Lung Transplant* 1992;11:56-59
- [54] Dunn C, Croom KF: Everolimus: a review of its use in renal and cardiac transplantation. *Drugs* 2006;66(4):547-570
- [55] Ehrman JK, Keteylan SJ, Levine AB, Rhoads KL, Elder LR, Levine TB, Stein PD: Exercise stress tests after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;71:1372-1373
- [56] Eisen H, Kobashigawa J, Starling RC, Valentine H, Mancini D: Improving outcomes in heart transplantation: the potential of proliferation signal inhibitors. *Transplant Proc* 2005 May;37 (Suppl.4):4-17
- [57] Eisen H, Ross H: Optimizing the immunosuppressive regimen in heart transplantation. *J Heart Lung Tranplant* 2004 May;23 (Suppl.5):207-213



- [58] Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al.: Mycophenolate Mofetil Cardiac Study Investigators. Three-year results of a randomised, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:517-525
- [59] Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al.: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-858
- [60] Elhendy A, van Dornburg RT, Poldermans D, Bax JJ, Nierop PR, Gelejinse ML, Roelandt JR: Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care* 1998;21:1797-1802
- [61] El-Sayed O, Magorien RD, Orsini A, Ferketich AK, Leier CV: Advancing immunosuppression therapy to counter the progression of cardiac allograft vasculopathy. *J Card Fail* 2005 Mar;11(2): 137-141A
- [62] Epstein SE, Cannon RO: Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:459-461
- [63] Erbel R, Ge J, Bockisch A, Kearney P, Gorge G, Haude M, Schumann D, Zamorano J, Rupprecht HJ, Meyer J: Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996;17:880-889

- [64] Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, Mehra MR, Ramee SR, Collins TC, Jain SP, White CJ: Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *Am J Cardiol* 1994;74:1042-1046
- [65] Everett JP, Hersherberger RE, Ratkovec RM, Norman DJ, Co-baoglu A, Ott Gy, Hosenpud JD: The specificity of normal qualitative angiography in excluding cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:142-149
- [66] Fang JC, Rocco T, Jarcho J, Ganz P, Mudge GH: Noninvasive assessment of transplant-associated arteriosclerosis. *Am Heart J* 1998;135:980-987
- [67] Fetiveau R, Lanzarini L, Poli A, Diotallevi P, Mussini MF, Montemartini C, Previstali M: The side effects and safety of the echodobutamine test. The experience with 373 patients. *G Ital Cardiol* 1995;25:193-201
- [68] Fitzgerald Ü, St. Goar FG, Connolly AJ, Pinto FJ, Billingham ME, Popp RL, Yock PG: Intravascular Ultrasound Imaging of Coronary Arteries. *Circulation* 1992; 86:154-158
- [69] Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML: Exercise Standards. A Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 1990;82(6):2286-2322

- [70] Frimerman A, Miller HI, Hallman M, Laniado S, Keren G: Intravascular ultrasound characterization of thrombi of different composition. *Am J Cardiol* 1994;73:1053-1057
  
- [71] Fung AY, Gallagher KP, Buda AJ: The physiological basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987;76:943-951
  
- [72] Gajjar NA, Kobashigawa JA, Laks H, Espojo-Vassilakis M, Fishbein MA: FK506 vs. cyclosporin. Pathologic findings in 1067 endomyocardial biopsies. *Cardiovasc Pathol* 2003 Mar-Apr;12(2):73-76
  
- [73] Galbraith JE, Murphy ML, de Soyza N : Coronary Angiogram Interpretation. *JAMA* 1978;240:2053-2056
  
- [74] Gao SZ, Aldermann EL, Schroeder JS, Hunt SA, Weiderhold MA, Stinson EB: Progressive coronary luminal narrowing after cardiac transplantation. *Circulation* 1990;82(Suppl.IV):269 -275
  
- [75] Gao SZ, Aldermann EL, Schroeder JS, Silverman SA, Hunt SA: Accelerated coronary vascular disease in heart transplant patients; coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334-340
  
- [76] Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, Aldermann EL, Hill IR, Stinson EB: Does rapidity of development of transplant coronary artery disease portend a worse prognosis? *J Heart Lung transplant* 1994;13:1119-1124

- [77] Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, Aldermann EL, Hill IR, Stinson EB: Early development of accelerated graft coronary disease: risk factors and course. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:673-679
- [78] Gao SZ, Johnson D, Schroeder JS et al: Transplant coronary artery Disease: histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:153A
- [79] Gao SZ, Schroeder JS, Alderman EL, Hunt SA, Silverman JF, Wiederhold V, Stinson EB: Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 1987;76(Suppl.V):56-61
- [80] Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Billingham ME, Valentine HA, Stinson EB: Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1989;64:1093-1097
- [81] Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Stinson MB: Retransplantation for Severe Accelerated Coronary Artery Disease in Heart Transplant Recipients. *Am J Cardiol* 1988;62:876-881
- [82] Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Valentine HA, Hill IR, Stinson EB: Influence of graft rejection on incidence of accelerated graft coronary artery Disease: a new approach to analysis. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:1029-1035
- [83] Ge J, Liu F, Kearney P, Gorge G, Haude M, Erbel R: Acute coronary artery closure following intracoronary ultrasound examination. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35:232-235

- [84] Gibbons GH: The pathogenesis of graft vascular Disease: implications of vascular remodelling. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14:149-158
- [85] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375
- [86] Grady KL, Costanzo-Nordin MR, Herold LS, Srinivasan S, Pifarre R: Obesity and hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 449 – 454
- [87] Günther F, Schwammenthal E, Rahmel A, Lamp B, Kerber S, Denk M, Scheld HH, Breithardt G: Erste Erfahrungen mit der Dobutamin-Belastungsechokardiographie bei herztransplantierten Patienten. *Z Kardiol* 1995;84:411-418
- [88] Gulizia JM, Kandolf R, Kendall TJ, Thieszen SL, Wilson JE, Radio SJ, Costanzo MR, Winters GL, Miller LL, McManus BM: Infrequency of cytomegalovirus genome in coronary arteropathy of human heart allografts. *Am J Pathol* 1995;147:461-475
- [89] Gullestad L, Nordal KP, Forfang K, Ihlen H, Hostmark A, Berg KJ, Cheng H, Schwartz MS, Geiran O, Simonsen S: Post-tranplant hyperlipidaemia: low-dose lovastatin lowers atherogenic lipids without plasma accumulation of lovastatin. *J Intern Med* 1997;242:483-490
- [90] Hammond EH, Ensley RD, Yowell RL, et al: Vascular rejection of human cardiac allografts and the role of humoral immunity in chronic allograft rejection. *Transplant Proc* 1991;23:26-30

- [91] Hammond EH, Yowell RL, Price GD, Menlove RL, Olsen SL, O'Connell JB, Bristow MR, Doty DB, Millar RC, Karwande SV, Jones KW, Gay WA, Renlund DG: Vascular rejection and its relationship to allograft coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:111-119
- [92] Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Bocksch W, Carracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, DeSchreerder I, DiMario C, Ferguson JJ, Fitzgerald PJ, Friedrich G, Ge J, Gorge G, Hanrath P, McB Hodgson J, Isner JM, Talley JD, Tobis JM, Walter PD, Weidinger F, Werner G, Yeung AC, Yock PG: The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995;91:623-630
- [93] Heroux AL, O'Sullivan EJ, Liao Y: Early and late cardiac allograft arteriopathy: are there different entities. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:174A
- [94] Herregods MC, Anastassiou I, Cleemput JV, Bijnen B, de Geest H, Daenen W, Vanhaecke J: Dobutamine Stress Echocardiography after Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:1039-1044
- [95] Hoffmann JIE: Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984;70:153-159
- [96] Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, Bromet D, Satran A, Constanzo MR: Changes in coronary endothelial function predict progression of allograft

vasculopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:265-271

- [97] Hongo M, Tatsuya N, Watanabe N, Takenaka H, Tanaka M, Kinoshita O, Okubo S, Sekiguchi M: Effects of heart rate on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in patients with normal coronary arteries: A study with an intravascular Doppler catheter and spectral analysis. *Am Heart J* 1994;127:545-551
  
- [98] Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ: The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report – 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:656-668
  
- [99] Hozumi T, Yoshida K, Akaasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ueda Y, Morioka S: Noninvasive Assessment of Coronary Flow Velocity and Coronary Flow Velocity Reserve in the Anterior Descending Coronary Artery by Doppler Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1251-1259
  
- [100] Johnson DE, Aldermann EL, Schroeder JS, Silvermann JF, Hunt SA, De Campli WM, Stinson EB, Billingham M: Transplant coronary artery disease: histopathological correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:449-457
  
- [101] Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampli WM, Billingham M: The Spectrum of Coronary Artery Pathologic Findings in Human Cardiac Allografts. *J of Heart Transplant* 1989;8:349-359

- [102] Johnson MR: Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:124-132
- [103] Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, Sadoni S, Knez A, Daebritz S, Meiser B, Reichart B: Preventing cardiac allograft vasculopathy: long term beneficial effects of mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant* 2006 May;25(5):550-556
- [104] Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Rincon G, Crowe TD, Boprai N, Young JB, Tuzcu EM: Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jul;38(1):216-213
- [105] Kapadia SR, Ziada KM, L'Allier PL, et al.: Intravascular ultrasound imaging after cardiac transplantation: Advantage of multi-vessel imaging. *J Heart Lung Transplant* 2000 Feb;19(2):167-172
- [106] Kemma MS, Valantine HA, Huna SA, Schroeder JS, Chen Y-D, Reaven GM: Metabolic risk factors for atherosclerosis in heart transplant recipients. *Am Heart J* 1994;128:68-72
- [107] Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, Macdonald P, Esmore D, Muller D, Faddy S: Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomised clinical trial. *Circulation* 2004 Oct26;110(17):2694-2700



- [108] Kerber S, Rahmel A, Karbenn U, Heinemann-Vechtel O, Fechttrup C, Lamp B, Block M, Budde T, Hoffmeier A, Weyand M, Scheld HH, Breithardt G: Allograft-Vaskulopathie in der Frühphase nach orthotoper Herztransplantation: angiographische, intravaskulär-sonographische und funktionelle In-vivo-Befunde. *Z Kardiolog* 1994;83:215-224
  
- [109] Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Ofili E, Labovitz AJ: Assessment of Angiographically Intermediate Coronary Artery Stenosis Using the Doppler Flowwire. *Am J Cardiol* 1993;71:26D-33D
  
- [110] Kern MJ, Flynn MS, Aguirre FV, Donohue TJ, Bach RG, Caracciolo EA: Application of Intracoronary Flow Velocity for Detection and Management of Ostial Saphenous Vein Graft Lesions. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1993;30:5-10
  
- [111] Klauss V, Ackermann K, Henneke KH, Spes CH, Werner F, Regar E, Überfuhr P, Zeitlmann T, Theisen K, Mudra H: Pressure-flow relation is superior to coronary flow reserve in assessing the functional severity of transplant vasculopathy; an intra-vascular ultrasound and Doppler study. *European Heart J* 1996; 17(Suppl.):184
  
- [112] Klauss V, Ackermann K, Henneke KH, Spes C, Zeitlmann T, Werner F, Regar E, Rieber J, Überfuhr P, Reichart B, Theisen K, Mudra H: Epicardial intimal thickening in transplant coronary artery disease and resistance vessel response to adenosine: a combined intravascular ultrasound and Doppler study. *Circulation* 1997;96(Suppl.9):159-164

- [113] Klauss V, Ackermann K, Spes C, Zeitlmann T, Henneke H, Werner F, Regar E, Überfuhr P, Theisen K, Mudra H: Coronary plaque morphologic characteristics early and late after heart transplantation: In vivo analysis with intravascular ultrasonography. *Am Heart J* 1997;133:29-35
- [114] Klauss V, Mudra H, Meissner O, Metz J, Zwehl W, Theisen K: Kontrast-Echocardiographie zeigt normale myokardiale Flussreserve nach Herztransplantation. *Z Kardiol* 1993;82:398
- [115] Klauss V, Mudra H, Metz J, Meissner O, Zwehl W, Theisen K: Determination of Coronary Flow Reserve by Myocardial Contrast Echocardiography. *J Mol Cell Cardiol* 1997;24(Suppl.V):52
- [116] Klauss V, Mudra H, Überfuhr P, Theisen K: Intraindividual Variability of Cardiac Allograft Vasculopathy as Assessed by Intravascular Ultrasound. *Am J Cardiol* 1995;76:443-446
- [117] Klauss V, Pethig K, Kalies H, et al. Prognostic impact of intravascular ultrasound after heart transplantation: A multivariable analysis in a large patient cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:218A
- [118] Klauss V, Rieber J, Überfuhr P, Theisen K, Mudra H: Qualitative und quantitative assessment of cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound. *Transplant Proc* 1995;27:1975-1976

- [119] Klauss V, Rieber J, Überfuhr P, Theissen K, Mudra H: Variability of transplant vasculopathy. A study with intravascular ultrasound. *Z Kardiol* 1995;84:121-129
- [120] Klauss V, Spes CH, Rieber J, Siebert U, Werner F, Stempfle H, Überfuhr P, Theisen K, Angermann CE, Reichart B, Mudra H: Predictors of reduced coronary flow reserve in heart transplant recipients without angiographically significant artery disease. *Transplantation* 1999;68(10):1477-1481
- [121] Kneale BJ, Stewart AJ, Coltar DJ: A Case of myocardial bridging: evaluation using intracoronary ultrasound, Doppler flow measurement, and quantitative coronary angiography. *Heart* 1996;76:374-376
- [122] Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al: A randomised active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 1998;66:507-515
- [123] Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al.: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Eng J Med* 1995;333:621-627
- [124] König A, Spes CH, Schiele TM, Rieber J, Stempfle HU, Meiser B, Theisen K, Mudra H, Reichart B, Klauss V: Coronary Doppler measurements do not predict progression of cardiac allograft vasculopathy: analysis by serial intracoronary Doppler, dobutamine stress echocardiography, and intracoronary ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:902-905

- [125] Kofoed KF, Czernin J, Johnson J, Kobashigawa J, Phelps ME, Laks H, Schelbert HR: Effects of cardiac allograft vasculopathy on myocardial blood flow, vasodilatory capacity, and coronary vasomotion. *Circulation* 1997;95:600-606
- [126] Labarrere CA, Pitts D, Nelson DR, Faulk WP: Coronary artery disease in cardiac allografts: association with arteriolar endothelial HLA-DR and ICAM-1 antigens. *Transplant Proc* 1995; 27:1939-1940
- [127] Land W, Messmer K: The impact of ischemic/reperfusion injury on specific and non-specific early and late chronic events after organ transplantation. *Transplant Rev* 1996;10:108-127
- [128] Leier CV, Unverferth DV: Drugs five years later. Dobutamine. *Am Intern Med* 1983;99:490-496
- [129] Li H, Tanaka K, Anzai H, Oeser B, Lai D, Kobashigawa JA, Tobis JM: Influence of pre-existing donor atherosclerosis on the development of cardiac allograft vasculopathy and outcomes in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jun 20;42(12):2470-2476
- [130] Lim TT, Botas J, Liang DH, Schroeder JS, Oesterle SN, Popp PL, Yeung AC: Does compensatory dilation occur in heart transplant recipients with progressive coronary artery disease? Serial studies using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994;90:II-3439
- [131] MacAlpin RN, Abbasi AS, Grollman jr. JH, Eber L: Human Coronary Artery Size During Life. *Radiology* 1973;108:567-576

- [132] Mairesse GH, Marwick TH, Melin JA, Hanet C, Jacquet L, Dion R, Goenen M: Use of exercise electrocardiography, technetium-99m-MIBI perfusion tomography, and twodimensional echocardiography for coronary disease surveillance in low-prevalence population of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:222-229
- [133] Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, et al.: Use of Rapamycin slows progression of cardiac transplant vasculopathy. *Circulation* 2003;108:48-53
- [134] Mancini GBJ, McGillem MJ, DeBoe SF, Gallagher KP: The Diastolic Hyperemic Flow Versus Pressure Relation. *Circulation* 1989;80:941-950
- [135] Marcovitz PA, Armstrong WF: Dobutamine stress echocardiography: Diagnostic Utility. *Herz* 1991;5:372-378
- [136] di Mario C, Krams R, Gil R, Serruys P: Slope of Instantaneous Hyperemic Diastolic Coronary Flow – Pressure Relation. *Circulation* 1994;90:1215-1224
- [137] Mayer EL, Tuzcu EM, de Franco AC: From donor disease to allograft vasculopathy: changing patterns of disease in transplant recipients. *J Heart Failure* 1995;2:373
- [138] Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM: Dobutamine Stress Echocardiography for Detection and Assessment of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1203-1211

- [139] Mazur W, Bitar JN, Young JB, Khalil AA, Vardan S, Short BC, Rivera JM, Raizner AE, Farmer JA, Zoghbi WA, Kleiman NS: Progressive deterioration of coronary flow reserve after heart transplantation. *Am Heart J* 1998;136:504-509
- [140] McGinn AL, White CW, Wilson RF: Interstudy Variability of Coronary Flow Reserve. *Circulation* 1990;81:1319-1330
- [141] Mehra MR, Ventutro HO, Chambers RB, Ramireddy K, Smart FW, Stapleton DD: The prognostic impact of immunosuppression and cellular rejection on cardiac allograft vasculopathy: time for a reappraisal. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:743-751
- [142] Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H: Symptoms, Adverse, Effects, and Complications Associated With Dobutamine Stress Echocardiography. *Circulation* 1993;88:15-19
- [143] Meyer SL, Curry GC, Domskey MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT: Influence of Dobutamine on Hemodynamics and Coronary Blood Flow in Patients With and Without Coronary Artery Disease. *J Am Cardiol* 1976;38:103-108
- [144] Meyers DG, Bondon KA, Hankins JH, Stratbucker RA: The effect of baseline electrocardiographic abnormalities on the diagnostic accuracy of exercise-induced ST segment changes. *Am Heart J* 1990;119:272-276
- [145] Miller LW: Allograft vascular disease: a disease not limited to hearts. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:532-537

- [146] Mills RM Jr.,Billet JM, Nichols WW: Transplantation and the problems afterward including coronary vascularpathy. *Clinical Cardiology* 1994;17:287-290
- [147] Moses JW, Undermir C, Strain JE, Kreps EM, Higgins JE, Gleim GW, Kern MJ: Relation between single tomographic intravascular ultrasound image parameters and intracoronary Doppler flow velocity in patients with intermediately severe coronary stenosis. *Am Heart J* 1998;135:988-994
- [148] Mullins PA, Chauhan A, Sharples L, Cary NR, Large SR, Walwork J, Schofield PM: Impairment of coronary flow reserve in orthotopic cardiac transplant recipients with minor coronary occlusive disease. *Br Heart J* 1992;68:266-271
- [149] Nitenberg A, Tavolaro O, Loissance D, Foulst JM, Benhaïem N, Cachera JP: Severe impairment of coronary reserve during rejection in patients with orthotopic heart transplantation. *Circulation* 1989;79:59-63
- [150] O'Connell JB, Renlund DG: Diagnosis and treatment of cardiac allograft rejection. *Cardiovasc Clin* 1990;20:147-162
- [151] Ofili EO, Kern MJ, St. Vrain JA, Donhue ThJ, Bach R, Al-Joundi B, Aguirre FV, Castello R, Labowitz J: Differential characterization of blood flow, velocity, and vascular resistance between proximal and distal normal epidermical human coronary arteries: Analysis by intracoronary Doppler spectral flow velocity. *Am Heart J* 1995;130:37-46

- [152] Ofili EO, Labowitz AJ, Kern MJ: Coronary Flow Velocity Dynamics in Normal and Diseased Arteries. *Am J Cardiol* 1993; 71:3D-9D
  
- [153] Olsson RA, Davis CJ, Khuri EM, Patterson RE: Evidence for an adenosine receptor on the surface of dog coronary myocytes. *Circ Res* 1976;39:93-98
  
- [154] Ostojic M., Picano, E., Beleslin B., et al.: Dipyridamole-dobutamine echocardiography: A novel test for the detection of milder forms of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;23:1115-1122
  
- [155] Van Overscheld JL, Bol A, Baudhuin Th, et al.: Excessive oxygen wasting in response to dobutamine after heart transplantation. *Circulation* 1993;88:I-172
  
- [156] Pellikka PA, Roger VL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ: Stress Echocardiography. Part II. Dobutamine Stress Echocardiography: Techniques, Implementation, Clinical Applications, and Correlations. *Mayo Clin Proc* 1995;70:16-27
  
- [157] Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Haverich A: Mechanism of luminal narrowing in cardiac allograft vasculopathy: inadequate vascular remodeling rather than intimal hyperplasia is the major predictor of coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1998;135:628-633
  
- [158] Pethig K, Klauss V, Heublein B, Mudra H, Westphal A, Weber C, Theisen K, Haverich A: Progression of cardiac allograft vascular disease as assessed by serial intravascular ultrasound: cor-



relation to immunological and non-immunological risk factors.  
*Heart* 2000 Nov;84(5):494-498

- [159] Petrakopoulou P, Anthopoulou L, Muscholl M, Klauss V, von Scheidt W, Überfuhr P, Meiser BM, Reichart B, Weis M: Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *J Am Coll Cardiol* 2006 Apr 18;47(8):1622-1616
- [160] Pijls, NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, Koolen JJ: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl Med* 1996;334:1703-1708
- [161] Pinto FJ, St. Goar FG, Goa SZ, Chenzbraun A, Fischell TA, Alderman EL, Schroeder JS, Popp RL: Immediate and one year safety of intracoronary ultrasonic imaging: evaluation with serial quantitative angiography. *Circulation* 1993;88:1709-1714
- [162] Previtali M, Lanzarini L, Ferrario M, Tortorici M, Mussini A, Monte Martini C: Dobutamine Versus Dipyridamole Echocardiography in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1991;83 (Suppl.III):27-31
- [163] Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, Creager MA, Hartley LH, Colucci WS: Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:338-344

- [164] Rabinovitch M, Molossi S, Clausell N: Cytokine-mediated fibronectin production and transendothelial migration of lymphocytes in the mechanism of cardiac allograft vascular disease: efficacy of novel therapeutic approaches. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:116-123
- [165] Radovancevic B, Birovljev S, Frazier OH: Treating cardiac allograft rejection: recent approach-analysis of 100 consecutive patients. *J Heart Transplant* 1990; 9:288-291
- [166] Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM: Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res* 2006 Oct 13;99(8):801-815
- [167] Rechavia E, Araujo LI, De Silva R, Kushawaha SS, Lammertsma AA, Jones T, Mitchell A, Maseri A, Yacoub MH: Dipyridamole vasodilator response after human orthotopic heart transplantation. Quantification by oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:100-106
- [168] Redonnet M, Derumeaux G, Mouton-Schleifer D, Litzler PY, Segond G, Bouchart F, Bessou JP, Letac B, Soyfer R: Noninvasive Detection of Cardiac Graft Vascular Disease. *Transplantation Proc* 1995;27(4):2530-2531
- [169] Reichle FM: Dobutaminbelastungsechokardiographie in der Diagnostik der Koronarvaskulopathie nach orthotoper Herztransplantation. *Diss. Ludwig-Maximilians-Universität* 1998

- [170] Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Lewis NP, Alderman EL, Valantine HA, Hunt SA, Schroeder JS, Popp RL, Yeung AC: Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:171-177
- [171] Rossen JD, Winniford MD: Effect of increases in heart rate and arterial pressure on coronary flow reserve in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:343-348
- [172] Salustri A, Fioretti PM, Pozzoli MM, Mc Neill AJ, Roelandt JR: Dobutamine stress echocardiography: its role in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1992;13:70-77
- [173] Salustri A, Pozzoli M, Reijts A, Fioretti PM, Roelandt J: Comparison of exercise echocardiography with myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis of coronary artery disease. *Herz* 1991;16:338-394
- [174] Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H: Echocardiographic detection of coronary disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991;83:1605-1614
- [175] von Scheidt W, Ziegler U, Kemkes BM, Erdmann E: Heart transplantation: hemodynamics over a five-year period. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:342-350
- [176] Schroeder JS, Gao SZ, Hunt SA, Stinson EB: Accelerated graft coronary artery disease: diagnosis and prevention. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:258-266

- [177] Schroeder JS, Hunt S: Cardiac Transplantation: Update 1987. *JAMA* 1987;258:3142-3145
  
- [178] Schuler S, Matschke K, Loebe M, Himmelm M, Fleck E, Hetzer R: Coronary artery disease in patients with heart from older donors: morphologic features and therapeutic implications. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:100-109
  
- [179] Schwartz JN, Kong Y, Hackel DB, Bartel AG: Comparison of Angiographic and Postmortem Findings in Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1975;36:174-178
  
- [180] Senneff MJ, Harman J, Sobel BE, Geltman EM, Bergmann SR: Persistence of coronary vasodilator responsiveness after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993;71:333-338
  
- [181] Smart W, Ballantyne CM, Cocanougher B, Famer JA, Sekela ME, Noon JP, Young JB: Intensitivity of Noninvasive Tests to Detect Coronary Artery Vasculopathy After Heart Transplant. *Am J Cardiol* 1991;67:243-247
  
- [182] Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J, Siebert U, Henneke KH, Überfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE: Diagnostic and Prognostic Value of Serial Dobutamine Stress Echocardiography for Noninvasive Assessment of Cardiac Allograft Valculopathy: A Comparison With Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound. *Circulation* 1999;100:509-515

- [183] Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J, Überfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE: Role of dobutamine stress echocardiography for diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *Transplant Proc* 1998;30:904-906
  
- [184] Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Weisenseel P, Rieber J, Henneke KH, Überfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE: Quantitative dobutamine stress echocardiography in follow-up of heart transplantation: normal values and findings in patients with transplant vasculopathy. *Z Kardiol* 1997;86:868-76
  
- [185] Spes CH, Klauss V, Rieber J, Schnaack SD, Tammen AR; Überfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE, Mudra H: Functional and morphological findings in heart transplant recipients with a normal coronary angiogram: an analysis by dobutamine stress echocardiography, intracoronary Doppler and intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(5):391-398
  
- [186] Spes CH, Mudra H, Schnaack S, Klauss V, Reichle VM, Überfuhr P, Theisen K, Angermann CE: Dobutamine Stress Echocardiography for Noninvasive Diagnosis of Cardiac Allograft Vasculopathy: A Comparison With Angiography and Intracardiac Ultrasound. *Am J Cardiol* 1996;78:168-174
  
- [187] Spes CH, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Weisenseel P, Rieber J, Hennecke K-H, Überfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE: Quantitative Dobutamin-Stress-Echokardiographie in der Spätphase nach Herztransplantation: Normwerte und Befunde bei Patienten mit Transplantationsvaskulopathie. *Z Kardiol* 1997;86:868-879

- [188] Spes CH, Schnaack S, Reichle FM, Daunderer P, Überfuhr P, Theisen K, Mudra H, Angermann CE: Quantitative dobutamine stress echocardiography: normal values in the late phase after orthotopic heart transplantation and findings in patients with allograft vasculopathy. *European Heart J* 1996;17(Suppl.)539
  
- [189] Stamler JS, Vaughan DE, Rudd MA, Mudge GH, Kirshenbaum J, Young P, Alexander RW, Loscalzo J: Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988;62:1268-1272
  
- [190] St. Goar FG, Pinto FJ, Aldermann EL, Valantine HA, Schroeder JS, Gao SZ, Stinson EB, Popp RL: Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients: in vivo evidence of angiographically silent intimal thickening. *Circulation* 1992;85:979-987
  
- [191] Stojkovic S, Ostojic M, Beleslin B, Djordjevic-Dikic A, Nedeljkovic I, Stepanovic J, Nedeljkovic M, Petrasinovic Z, Saponjski J, Vukcevic V, Orlic D, Ristic AD, Kanjuh V: Stellenwert der Stressechokardiographie. *Cardiovasc* 2001;1(4):26-33
  
- [192] Tauchert M., Behrenbeck, DW Hoetyl, J. Hilger H: Ein neuer pharmakologischer Test zur Diagnose der Koronasinsuffizienz. *DMW* 1976;101:37-42
  
- [193] Treasure CB, Alexander RW: Relevance of vascular biology to the ischemic syndromes of coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:13-19

- [194] Treasure CB, Vita JA, Ganz P, Ryan TJ jr., Schoen ThJ, Vekshtein VI, Yeung AC, Mudge GH, Alexander RW, Selwyn AP, Fish RD: Loss of the coronary microvascular response to acetylcholine in cardiac transplant patients. *Circulation* 1992; 86:1156-1164
  
- [195] Tuszu EM, De Franco AC, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silverman C, Mc Carthy P, Stewart R, Nissen SE: Prevalence and distribution of transplant coronary artery disease: insights from systematic intravascular ultrasound imaging. *J Heart Lung Transplant* 1995;14,(6):202-207
  
- [196] Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silvermann C, De Franco AC, Robinson K, McCarthy PM, Stewart RW, Guyer S, Nissen SE: Occult and frequent Transmission of Artherosclerotic Coronary Disease With Cardiac Transplantation. *Circulation* 1995; 91:1706-1713
  
- [197] Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, Rabin BP, Lee A, Hardesty RL, Trento A, Bahnson HT: Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987;76:827-834
  
- [198] Valentine H: Prevention of cardiac allograft vasculopathy with Certican(everolimus): the Stanford University experience within the Certican Phase III clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2005 Apr;24(Suppl.4):191-195

- [199] Valantine H, Fowler M, Hatle L, et al.: Doppler echocardiographic indices of diastolic function as markers of acute cardiac rejection. *Transplant Proc* 1987;19:2556-2559
  
- [200] Valantine H, Pinto FJ, St. Goar FG, Alderman EL, Popp RL: Intracoronary ultrasound imaging in heart transplant recipients: the Stanford experience. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:60-64
  
- [201] Valantine H, Rickenbacker P, Kemna M, Hunt S, Chen YD, Reaven G, Stinson EB: Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Circulation* 2001; 103:2144-2152
  
- [202] Valantine HA: Role of lipids in allograft vascular disease: a multicenter study of intimal thickening detected by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:234-237
  
- [203] Ventura HO, Malik FS, Mehra MR, Stapleton DD, Smart FW: Mechanisms of hypertension in cardiac transplantation and the role of cyclosporine: *Current Opinion in Cardiology* 1997;12:375-381
  
- [204] Ventura HO, Mehra MR, Stapleton DD, Smart F: Cyclosporine-induced hypertension in cardiac transplantation. *Medical Clinics of North America* 1997;81:1347-1357
  
- [205] Verhoeven PPAM, Lee FA, Ramahi TM, Franco KL, Mendes de Leon C, Amatruda J, Gorham NA, Mattera JA, Wackers FJT: Prognostic Value of Noninvasive Testing One Year After Or-



thotopic Cardiac Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:183-189

- [206] Vlodaver Z, Frech R, van Tassel RA, Edwards J: Correlation of the Antemortem Coronary Angiogram and the Postmortem Specimen. *Circulation* 1973;47:162- 169
- [207] Weis M, Hartmann A, Olbrich H, Hor G, Zeiher A: Prognostic significance of coronary flow reserve on left ventricular ejection fraction in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 1998;65(1):103-108
- [208] Weis M, von Scheidt W: Cardiac allograft vasculopathy. A review. *Circulation* 1997;96:2069-2077
- [209] Weissman N.J., Nidorf JL, Guerrero AE, Weyman MH, Picard MH: Optimal stage duration in dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:605-609
- [210] Werner GS, Sold G, Buchwald A, Kreuzer H, Wiegand V: Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries after percutaneous transluminal angioplasty: morphologic and quantitative assessment. *Am Heart J* 1991;122:212-220
- [211] White M, Pelletier GB, Tan A, Jesina C, Carrier M: Pharmacokinetic, hemodynamic, and metabolic effects of cyclosporine sandimmune versus the microemulsion neoral in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:787-794
- [212] Wojciech M, Bitar JN, Young JB, Khalil AA, Vardan S, Short BC, Rivera JM, Raizner AE, Farmer JA, Zoghbi WA, Kleiman

NS: Progressive deterioration of coronary flow reserve after heart transplantation. *Am Heart J* 1998;136:504-509

- [213] Wolpers HG, Köster C, Burchert W, van den Hoff J, Schäfers HJ, Wahlers Th, Meyer HJ: Koronarreserve nach orthotoper Herztransplantation: Quantifizierung mit N-13-Ammoniak und der Pitronenemmissionstomographie. *Z Kardiol* 1995;84:112-120
- [214] Wu AH, Ballantyne CM, Short BC, et al.: Statin use and risks of death or fatal rejection in the heart transplant lipid registry. *Am J Cardiol* 2005;95:367-372
- [215] Wu GD, Cramer DV, Chapman FA, Cajulis E, Wang HK, Starzl TE, et al.: FK 506 inhibits the development of transplant arteriosclerosis. *Transplant Proc* 1991;23:3227-3224
- [216] Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton ChP, Holmes jr. DR, Redfield MM: Determination of Left Ventricular Filling Pressure by Doppler Echocardiography in Patients With Coronary Artery Disease: Critical Role of Left Ventricular Systolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1819-1826
- [217] Yeung AC, Davis SF, Hauptmann PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, Valantine HA, Ventura HO, Wiedermann J, Wilensky R: Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:215-220

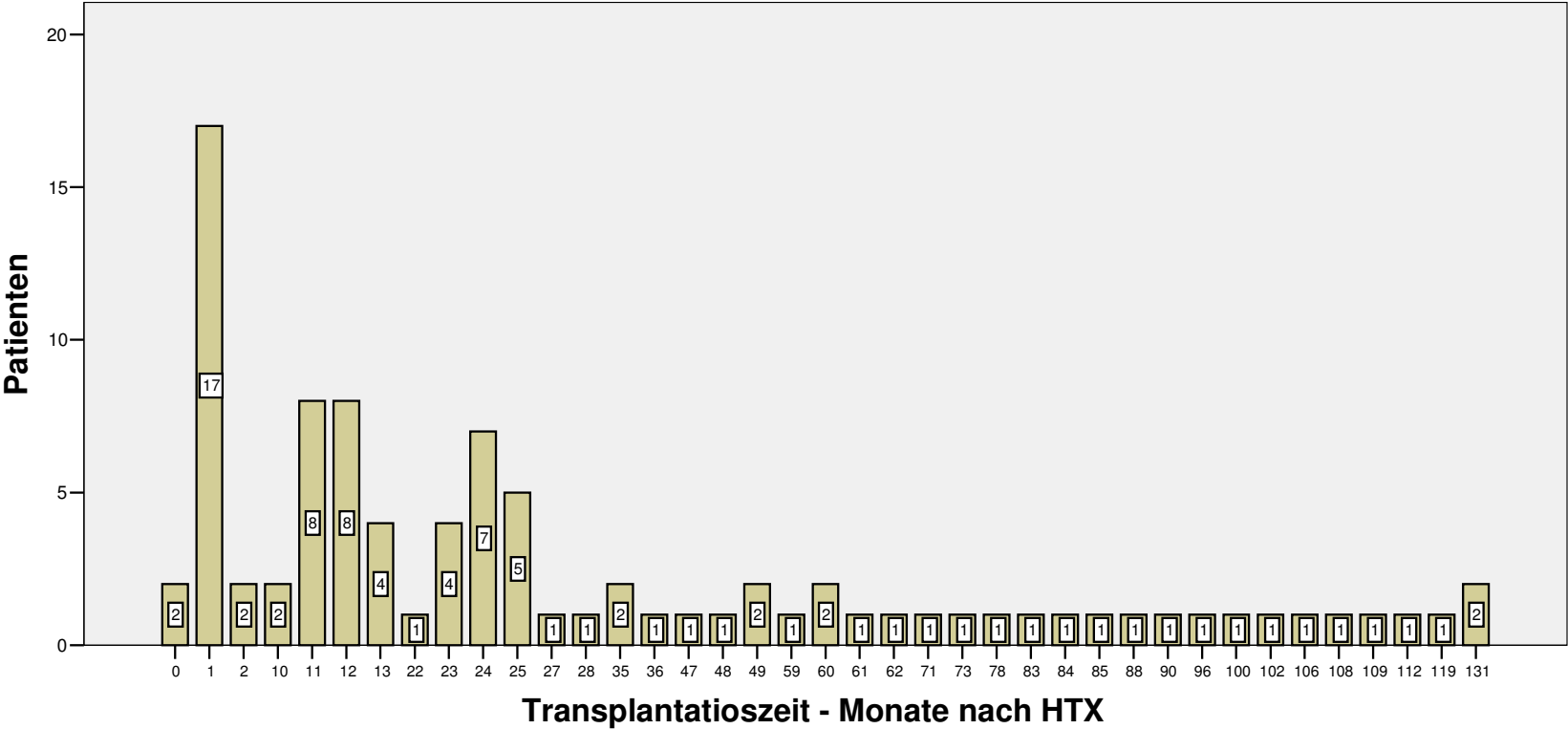
- [218]      Zulstra F, van Ommeren J, Reiber JH, Serruys PW: Does the quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the physiologic significance of a coronary stenosis? *Circulation* 1987;75(6):1154-1161

## 7 Anhang

- **Abbildung 6:** Anzahl der Patientenuntersuchungen bezogen auf die Transplantationszeit
- **Tabelle 7:** Zusammenfassung Patientencharakteristika
- **Tabelle 8:** Lipidstoffwechsel
- **Tabelle 12:** Zusammenfassung aller wesentlichen Untersuchungsparameter
- **Tabelle 13:** Wesentliche Untersuchungsparameter: Betrachtung in Bezug auf die Untersuchungszeiträume
- **Tabelle 14a:** Flussparameter und morphologische Parameter: Alle Gefäße; LAD
- **Tabelle 14b:** Flussparameter und morphologische Parameter: RCX; alle Patientenuntersuchungen
- **Tabelle 15a:** Fluss- und morphologische Parameter bezogen auf TVP: alle Gefäße
- **Tabelle 15b:** Fluss- und morphologische Parameter bezogen auf TVP: LAD
- **Tabelle 15c:** Fluss- und morphologische Parameter bezogen auf TVP: RCX
- **Tabelle 15d:** Fluss- und morphologische Parameter bezogen auf TVP: Patientenuntersuchungen
- **Tabelle 16a:** Vorhandene/nicht vorhandene Linksherzhypertrophie bei Patienten mit und ohne TVP, Gefäßuntersuchungen
- **Tabelle 16b:** Vorhandene/nicht vorhandene Linksherzhypertrophie bei Patienten mit und ohne TVP, Patientenuntersuchungen
- **Tabelle 17:** Einfluss bioptisch gesicherter Abstoßungsreaktionen auf Flusswerte
- **Tabelle 19a:** Belastung und Abbruchkriterien, alle Patienten
- **Tabelle 19b:** Belastung und Abbruchkriterien: TVP vorhanden/nicht vorhanden

- **Tabelle 21a:** Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und unter Dobutaminzufuhr: alle Patienten
- **Tabelle 21b:** Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und unter Dobutaminzufuhr: Patienten mit und ohne TVP
- **Tabelle 22:** Hämodynamische Parameter bezogen auf nicht vorhandene/vorhandene TVP
- **Tabelle 23a:** Transplantationszeit  $\leq 12$  Monate
- **Tabelle 23b:** Transplantationszeit  $> 12$  Monate
- **Tabelle 26:** Normale und pathologische Wandverdickung des Septums und der linken Hinterwand bezogen auf vorhandene bzw. nicht vorhandene TVP
- **Tabelle 27:** Durchmesser des linken Ventrikels und systolische Verkürzung

Abb. 6: Anzahl der Patientenuntersuchungen, bezogen auf die Transplantationszeit



Tab. 7: Zusammenfassung Patientencharakteristik

	Grunderkrankung				TVP +	TVP -	p
	Gesamt	CMP	KHE	Andere			
<b>Patientenzahl</b>	51 (100%)	37 (73%)	12 (24%)	2 (4%)	33 (65%)	18 (35%)	n.s.
<b>Männlich</b>	40 (78%)	28 (76%)	11 (92%)	1 (50%)	26 (79%)	14 (78%)	n.s.
<b>Weiblich</b>	11 (22%)	9 (24%)	1 (8%)	1 (50%)	7 (21%)	4 (22%)	n.s.
<b>Untersuchungen ges.</b>	92	65	25	2	62	30	n.s.
<b>1.dokumentierte Nachuntersuchung</b>	51	37	12	2	18	33	n.s.
<b>2.dokumentierte Nachuntersuchung</b>	28	19	9	0	5	23	n.s.
<b>3.dokumentierte Nachuntersuchung</b>	13	9	4	0	7	6	n.s.
<b>Empfängeralter</b>	47 ± 12 (22 - 68)	47 ± 13 (24 - 68)	49 ± 8 (37-60)	36 ± 20 (22 - 50)	46 ± 12	50 ± 11	n.s.
<b>Männlich</b>	47 ± 12 (24 - 68)	46 ± 13 (24 - 65,5)	50 ± 8 (37-60)	(nur 1 Fall)	46 ± 12	50 ± 12	n.s.
<b>Weiblich</b>	45 ± 14 (22 - 64)	48 ± 13 (28 - 64)	(nur 1 Fall)	(nur 1 Fall)	41 ± 14	53 ± 9	n.s.
<b>Spenderalter</b>	32 ± 13 (15 - 59)	32 ± 12 (15 - 54)	37 ± 4 (17 - 59)	26	36 ± 12	27 ± 11	<b>p=0,012</b>
<b>Männlich</b>	32 ± 13 (15 - 59)	31 ± 12 (17 - 52)	33 ± 11 (17 - 44)	26	35 ± 13	28 ± 12	p=0,11
<b>Weiblich</b>	34 ± 12 (18 - 52)	33 ± 14 (15 - 54)	53 ± 0 (41 - 59)	---	40 ± 10	22 ± 3	<b>p=0,008</b>
<b>Empfängergeschl.</b>							
<b>Männlich</b>	40	28	11	1	26	14	n.s.
<b>Weiblich</b>	11	9	1	1	7	4	n.s.
<b>Spendergeschlecht</b>							
<b>Männlich</b>	36	35	9	2	23	13	n.s.
<b>Weiblich</b>	15	12	3	0	10	5	n.s.
<b>Empfänger-/Spendergeschlecht</b>							
<b>gleichgeschlechtlich</b>	37	26	10	1	26	11	n.s.
<b>gegengeschlechtlich</b>	14	11	2	1	7	7	n.s.
<b>Transplantationszeit bis zur 1. Nachunters. (n = 51)</b>	32 ± 36 ( 0 - 109)	33 ± 37 ( 1 - 109)	25 ± 29 ( 0 – 78 )	62 ± 49 (27 - 96)	38 ± 38	21 ± 9	<b>p&lt;0,001</b>
<b>bis zur 2. Nachunters. (n = 28)</b>	32 ± 36 (10 - 131)	33 ± 39 (10 - 131)	30 ± 30 (11 – 90 )	----	36 ± 39	12 ± 1	<b>p&lt;0,001</b>
<b>bis zur 3. Nachunters. (n = 13)</b>	45 ± 40 (23 - 131)	46 ± 43 (23 - 131)	43 ± 39 (23 - 102)	----	55 ± 49	36 ± 33	<b>p=0,001</b>

Tab.8: Lipidstoffwechsel

		Gesamt	KHE	CMP	andere	TVP +	TVP -	P
<b>Chol.</b>	<b>Alle Unters.</b>	228 ± 51 (116-379)	228 ± 53 (116-379)	235 ± 38 (181-331)	215 ± 26 (197-234)	225 ± 56 (116-379)	234 ± 39 (163-319)	n.s.
	<b>1. Nachunters.</b>	229 ± 53 (116-379)	239 ± 40 (189-331)	227 ± 58 (116-379)	215 ± 26 (197-234)	227 ± 60 (116-379)	235 ± 40 (163-319)	n.s.
	<b>2. Nachunters.</b>	228 ± 42 (181-356)	237 ± 46 (187-356)	221 ± 35 (181-289)	---	226 ± 49 (181-356)	227 ± 53 (187-287)	n.s.
	<b>3. Nachunters.</b>	237 ± 23 (218-270)	226 ± 9 (218-237)	---	---	237 ± 29 (218-270)	190 ± 67 (142-237)	<b>0,043</b>
<b>HDL</b>	<b>Alle Unters.</b>	61 ± 34 (24-173)	64 ± 36 (24-173)	57 ± 33 (27-132)	54 ± 14 (44-65)	59 ± 31 (24-173)	64 ± 40 (28-169)	n.s.
	<b>1. Nachunters.</b>	59 ± 31 (24-148)	66 ± 40 (24-132)	58 ± 30 (24-148)	54 ± 14 (44-65)	57 ± 29 (24-148)	62 ± 36 (28-132)	n.s.
	<b>2. Nachunters.</b>	63 ± 35 (27-173)	71 ± 38 (38-173)	50 ± 25 (27 - 94)	---	63 ± 37 (27-173)	50 ± 10 (44 - 61)	n.s.
	<b>3. Nachunters.</b>	93 ± 70 (29-169)	126 ± 60 (83-169)	---	---	42 ± 18 (29 - 55)	61 ± 31 (39-169)	0,068
<b>LDL</b>	<b>Alle Unters.</b>	143 ± 51 (49-302)	145 ± 58 (49-302)	129 ± 34 (72-194)	127 ± 26 (104-141)	149 ± 50 (49-302)	146 ± 53 (55-267)	n.s.
	<b>1. Nachunters.</b>	148 ± 54 (60-302)	127 ± 31 (89-181)	156 ± 59 (60-302)	122 ± 26 (104-141)	157 ± 55 (60-302)	147 ± 53 (83 - 267)	n.s.
	<b>2. Nachunters.</b>	126 ± 44 (49-241)	127 ± 47 (49-241)	124 ± 40 (72-194)	---	138 ± 48 (49-241)	131 ± 38 (106-175)	n.s.
	<b>3. Nachunters.</b>	116 ± 58 (55-170)	89 ± 48 (55-124)	---	---	170 ± 38 (55-170)	142 ± 18 (124-159)	<b>0,043</b>
<b>LDL/ HDL</b>	<b>Alle Unters.</b>	3 ± 2 (0,3-7,0)	3 ± 2 (0,3-7)	3 ± 2 (1-6)	2 ± 1 (2-3)	3 ± 2 (0,3-7)	3 ± 2 (0,3-7)	n.s.
	<b>1. Nachunters.</b>	3 ± 2 (1 - 7)	3 ± 2 (1 - 6)	3 ± 2 (1-7)	2 ± 1 (1-3)	3 ± 2 (1 - 7)	3 ± 2 (1 - 7)	n.s.
	<b>2. Nachunters.</b>	2 ± 1 (0,3-6)	2 ± 1 (0,3-3)	3 ± 2 (1-6)	---	3 ± 1 (0,3-6)	3 ± 1 (2 - 4)	n.s.
	<b>3. Nachunters.</b>	3 ± 4 (0,3-6)	4 ± 1 (0,3-6)	---	---	5 ± 2 (3 - 6)	3 ± 1 (0,3-4)	<b>0,042</b>
<b>Trigl.</b>	<b>Alle Unters.</b>	185 ± 113 (42-665)	156 ± 77 (42-414)	264 ± 165 (55-665)	189 ± 70 (139-239)	184 ± 123 (42-665)	180 ± 91 (82-414)	n.s.
	<b>1. Nachunters.</b>	185 ± 114 (42 - 665)	254 ± 178 (55-665)	161 ± 75 (42 - 414)	189 ± 70 (139-239)	188 ± 125 (42-665)	184 ± 92 (82-414)	n.s.
	<b>2. Nachunters.</b>	187 ± 127 (66 - 552)	151 ± 95 (66-396)	267 ± 164 (143-552)	---	193 ± 40 (164-221)	183 ± 132 (66-552)	n.s.
	<b>3. Nachunters.</b>	187 ± 112 (114-355)	131 ± 15 (114-143)	---	---	204 ± 99 (114-355)	139 ± 40 (136-142)	<b>0,043</b>





Tab. 12: Zusammenstellung aller wesentlichen Untersuchungsparameter

	<b>Gesamt</b>	<b>TVP -</b>	<b>TVP +</b>	
<b>Patientenzahl</b>	51	18 (35%)	33 (65%)	
<b>Männlich</b>	40 (78%)	14	26	
<b>Weiblich</b>	11 (22%)	4	7	
<b>Empfängergeschlecht</b>				
<b>Männlich</b>	40	14	26	
<b>Weiblich</b>	11	4	7	
<b>Spendergeschlecht</b>				
<b>Männlich</b>	36	13	23	
<b>Weiblich</b>	15	5	10	
<b>Empfänger / Spender</b>				
<b>Gleichgeschlechtlich</b>	37	11	26	
<b>Gegengeschlechtlich</b>	14	7	7	
<b>Grunderkrankung (Patienten)</b>				
<b>CMP</b>	37	14	23	
<b>KHK</b>	12	4	8	
<b>andere</b>	2	0	2	
<b>Patientenuntersuchungen</b>	92	30	62	
<b>Abstand zu HTX</b>	34 ± 36	23 ± 28	39 ± 39	<b>p&lt; 0,001</b>
<b>Empfängeralter</b>	47 ± 12	50 ± 11	46 ± 12	n.s.
<b>Spenderalter</b>	33 ± 13	26 ± 11	36 ± 12	<b>p= 0,001</b>
<b>Grunderkrankung (Pat.Unters.)</b>				
<b>CMP</b>	65 ( 71%)	22 (73%)	43 (69%)	n.s.
<b>KHK</b>	25 ( 27%)	8 (27%)	17 (27%)	n.s.
<b>andere</b>	2 ( 2%)	0	2 ( 3%)	n.s.
<b>Cholesterin</b>	228 ± 51	234 ± 39	225 ± 55	n.s.
<b>HDL</b>	61 ± 34	64 ± 40	54 ± 31	n.s.
<b>LDL</b>	143 ± 51	146 ± 53	141 ± 50	n.s.
<b>LDL/HDL</b>	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 2	n.s.
<b>Triglyceride</b>	185 ± 114	188 ± 91	184 ± 123	n.s.
<b>Arterielle Hypertonie</b>	100	100	100	n.s.
<b>LVH</b>	17 (19%)	5 (17%)	12 (19%)	n.s.
<b>Diabetes mellitus</b>	22	8	14	n.s.
<b>Akute Abstoßungsreaktionen</b>	41	0	41	<b>p&lt; 0,001</b>
<b>Ischämiezeit</b>	180 ± 57	181 ± 59	178 ± 57	n.s.

Tab. 13: Wesentliche Untersuchungsparameter: Betrachtung in Bezug auf die Untersuchungszeiträume

	Abstand zu HTX < 4 Mon.		p TVP+ vs. TVP -	Abstand zu HTX ≥ 10 Mon., ≤ 28 Mon.		p TVP+ vs. TVP -	Abstand zu HTX > 28 Mon.		p TVP+ vs. TVP -
	TVP -	TVP +		TVP -	TVP +		TVP -	TVP +	
Patientenzahl	11	10		12	29		7	23	
Männlich	9	8		10	22		5	19	
Weiblich	2	2		2	7		2	4	
Empfängergeschlecht									
Männlich	9	8		10	22		5	9	
Weiblich	2	2		2	7		2	4	
Spendergeschlecht									
Männlich	8	5		9	18		6	16	
Weiblich	3	5		3	11		1	7	
Empfänger/Spender									
Gleichgeschlechtlich	8	7		9	19		4	20	
Gegengeschlechtlich	3	3		3	10		3	3	
Grunderkrankung (Pat.)									
CMP	8	7	n.s.	8	22	n.s.	6	14	n.s.
KHK	3	3	n.s.	4	6	n.s.	1	8	n.s.
andere	0	0	n.s.	0	1	n.s.	0	1	n.s.
Abstand zu HTX	1 ± 0,3	1 ± 0,3	n.s.	19 ± 6	17 ± 7	<b>0,008</b>	66 ± 26	83 ± 29	<b>0,003</b>
Empfängeralter	50 ± 13	51 ± 10	n.s.	49 ± 11	47 ± 12	n.s.	52 ± 9	43 ± 12	<b>0,003</b>
Spenderalter	26 ± 12	42 ± 13	<b>0,04</b>	25 ± 12	36 ± 14	<b>0,008</b>	30 ± 11	30 ± 11	n.s.
Cholesterin	251 ± 34	214 ± 83	n.s.	223 ± 42	218 ± 57	n.s.	215 ± 38	239 ± 35	<b>0,003</b>
HDL	67 ± 39	40 ± 14	n.s.	46 ± 11	51 ± 19	n.s.	57 ± 36	78 ± 39	n.s.
LDL	179 ± 50	151 ± 77	n.s.	136 ± 40	137 ± 42	n.s.	115 ± 20	142 ± 46	<b>0,05</b>
LDL/HDL	4 ± 2	4 ± 2	n.s.	3 ± 2	3 ± 1	n.s.	3 ± 1	2 ± 1	n.s.
Triglyceride	156 ± 59	201 ± 21	n.s.	204 ± 86	204 ± 170	n.s.	226 ± 135	157 ± 56	n.s.
Art. Hypertonie	11	10	n.s.	12	29	n.s.	7	23	n.s.
LVH	0	1		3	8		0	5	
Diabetes mellitus	3	6		3	8		2	0	
Akute Abstoßung	0	6		0	19		0	16	
Ischämiezeit	158 ± 43	193 ± 45	<b>0,08</b>	156 ± 39	185 ± 44	<b>0,06</b>	181 ± 62	136 ± 38	n.s.

Tab. 14a: Flussparameter und morphologische Parameter: Alle Gefäße - LAD

	Untersuchte Gefäße: alle Gefäße n = 132				Untersuchte Gefäße: LAD n = 80		
	vor Adenosin, alle Gefäße	nach Adenosin, alle Gefäße	p vor Adenosin vs. nach Adenosin		vor Adenosin LAD	nach Adeno- sin LAD	p vor Adenosin vs. nach Adenosin
<b>APV (cm/s)</b> <b>n = 132</b>	19 ± 6	55 ± 16	<b>&lt; 0,001</b>	<b>APV (cm/s)</b> <b>n = 80</b>	19 ± 7	58 ± 16	<b>&lt; 0,001</b>
<b>MAoP (mmHg)</b> <b>n = 120</b>	95 ± 13	86 ± 13	<b>&lt;0,001</b>	<b>MAoP (mmHg)</b> <b>n = 74</b>	94 ± 14	85 ± 14	<b>&lt; 0,001</b>
<b>HR (s<sup>-1</sup>)</b> <b>n = 120</b>	86 ± 12	86 ± 12	n.s.	<b>HR (s<sup>-1</sup>)</b> <b>n = 74</b>	86 ± 13	86 ± 13	n.s.
<b>BP sys (mmHg)</b> <b>n = 120</b>	128 ± 19	121 ± 17	<b>&lt;0,01</b>	<b>BPsys (mmHg)</b> <b>n = 74</b>	127 ± 19	120 ± 17	<b>&lt; 0,05</b>
<b>DP(mmHg x s<sup>-1</sup>)</b> <b>n = 118</b>	11051 ± 2285	10268 ± 2297	<b>&lt; 0,05</b>	<b>DP(mmHg x s<sup>-1</sup>)</b> <b>n = 74</b>	10912 ± 2303	10204 ± 2259	<b>&lt; 0,01</b>
<b>CFR</b>	3,1 ± 0,8			<b>CFR</b>	3,0 ± 0,7		
<b>CFRI</b>	0,3 ± 0,1			<b>CFRI</b>	0,3 ± 0,1		
<b>MRI</b>	2 ± 0,4			<b>MRI</b>	2 ± 0,4		
<b>MII</b>	20 ± 14			<b>MII</b>	20 ± 13		

Tab. 14b: Flussparameter und morphologische Parameter: RCX; alle Patientenuntersuchungen

	<b>Untersuchte Gefäße: RCX</b> <b>n= 52</b>				<b>Patientenuntersuchungen:</b> <b>n = 90</b>		
	<b>vor Adenosin RCX</b>	<b>nach Adeno- sin RCX</b>	<b>p</b>		<b>vor Adenosin</b>	<b>nach Adeonsin</b>	<b>p</b>
<b>APV (cm/s)</b> <b>n = 52</b>	18 ± 6	51 ± 14	<b>&lt; 0,001</b>	<b>APV (cm/s)</b> <b>n = 90</b>	19 ± 6	55 ± 16	<b>&lt; 0,001</b>
<b>MAoP (mmHg)</b> <b>n = 46</b>	96 ± 13	88 ± 12	<b>&lt; 0,001</b>	<b>MAoP (mmHg)</b> <b>n = 83</b>	95 ± 13	86 ± 13	<b>&lt;0,001</b>
<b>HR (s<sup>-1</sup>)</b> <b>n = 46</b>	86 ± 11	86 ± 11	n.s.	<b>HR (s<sup>-1</sup>)</b> <b>n = 83</b>	86 ± 12	86 ± 12	n.s.
<b>BP sys (mmHg)</b> <b>n = 46</b>	131 ± 19	124 ± 17	<b>&lt; 0,01</b>	<b>BP sys (mmHg)</b> <b>n = 83</b>	128 ± 19	121 ± 17	<b>&lt;0,01</b>
<b>DP(mmHg x s<sup>-1</sup>)</b> <b>n = 46</b>	11281 ± 2052	10381 ± 2331	<b>&lt; 0,01</b>	<b>DP(mmHg x s<sup>-1</sup>)</b> <b>n = 83</b>	11051 ± 2285	10268 ± 2297	<b>&lt; 0,05</b>
<b>CFR</b>	3,1 ± 0,8			<b>CFR</b>	3,1 ± 0,8		
<b>CFRI</b>	0,3 ± 0,1			<b>CFRI</b>	0,3 ± 0,1		
<b>MRI</b>	2 ± 0,4			<b>MRI</b>	2 ± 0,4		
<b>MII</b>	20 ± 14			<b>MII</b>	20 ± 14		

Tab.15a: Fluss- und morphologische Parameter bezogen auf TVP:  
alle Gefäße

	Untersuchte Gefäße, alle Gefäße n = 132		TVP - n = 30		TVP + n = 62		p-Wert TVP - vs. TVP +
	vor Adenosin	nach Adenosin	vor Adenosin	nach Adenosin	vor Adenosin	nach Adenosin	
APV (cm/s)	19 ± 6	55 ± 16	18 ± 6	55 ± 14	19 ± 6	55 ± 16	n.s.
MAoP (mmHg)	95 ± 13	86 ± 13	95 ± 14	85 ± 14	95 ± 13	86 ± 13	n.s.
HR (s <sup>-1</sup> )	86 ± 12	86 ± 12	89 ± 12	88 ± 11	85 ± 13	84 ± 13	n.s.
BPsys (mmHg)	128 ± 19	121 ± 17	130 ± 20	122 ± 17	128 ± 18	121 ± 17	n.s.
DP (mmHg x s <sup>-1</sup> )	11051 ± 2285	10268 ± 2297	11318 ± 2235	10417 ± 2372	10898 ± 2315	10183 ± 2265	n.s.
CFR	3,1 ± 0,8		3,2 ± 0,8		3,0 ± 0,3		n.s.
CFRI	0,3 ± 0,1		0,3 ± 0,1		0,8 ± 0,1		n.s.
MRI	2 ± 0,4		1 ± 0,2		2 ± 0,3		<b>0,04</b>
MII	20 ± 14		16 ± 11		23 ± 14		<b>0,05</b>

Tab. 15b: Fluss- und morphologische Parameter bezogen auf TVP: LAD

	Untersuchte Gefäße, LAD n = 80		TVP - n = 28		TVP + n = 52		p
	vor Adenosin LAD	nach Adenosin LAD	vor Adenosin LAD	nach Adenosin LAD	vor Adenosin LAD	nach Adenosin LAD	
APV (cm/s)	19 ± 7	58 ± 16	18 ± 7	56 ± 15	20 ± 7	58 ± 16	n.s.
MAoP (mmHg)	94 ± 14	85 ± 14	93 ± 15	84 ± 15	95 ± 13	85 ± 13	n.s.
HR (s <sup>-1</sup> )	86 ± 13	86 ± 13	88 ± 11	87 ± 11	85 ± 14	85 ± 14	n.s.
BPsys (mmHg)	127 ± 19	120 ± 17	126 ± 21	120 ± 17	127 ± 18	120 ± 18	n.s.
DP (mmHg x s <sup>-1</sup> )	10912 ± 2303	10204 ± 2259	11070 ± 2235	10346 ± 1799	10816 ± 2503	10119 ± 2514	n.s.
CFR	3,0 ± 0,7		3,0 ± 0,5		3,0 ± 0,8		n.s.
CFRI	0,3 ± 0,1		0,3 ± 0,1		0,3 ± 0,1		n.s.
MRI	2 ± 0,4		1 ± 0,3		2 ± 0,4		<b>0,05</b>
MII	20 ± 13		15 ± 10		24 ± 14		<b>0,05</b>

Tab. 15c: Fluss- und morphologische Parameter bezogen auf TVP: RCX

	Untersuchte Gefäße, RCX n = 52		TVP - n = 21		TVP + n = 31		p
	vor Adenosin RCX	nach Adenosin RCX	vor Adenosin RCX	nach Adenosin RCX	vor Adenosin RCX	nach Adenosin RCX	
APV (cm/s)	18 ± 6	51 ± 14	18 ± 5	53 ± 13	18 ± 6	50 ± 14	n.s.
MAoP (mmHg)	97 ± 13	88 ± 12	97 ± 13	87 ± 12	97 ± 13	89 ± 12	n.s.
HR (s <sup>-1</sup> )	86 ± 11	86 ± 11	88 ± 12	88 ± 12	85 ± 11	84 ± 11	n.s.
BPsys (mmHg)	131 ± 19	124 ± 17	131 ± 21	123 ± 19	131 ± 17	125 ± 15	n.s.
DP (mmHg x s <sup>-1</sup> )	11281 ± 2052	10389 ± 2331	11478 ± 1880	10251 ± 2689	11129 ± 2199	10495 ± 2064	n.s.
CFR	3,1 ± 0,8		3,3 ± 0,9		3,0 ± 0,1		
CFRI	0,3 ± 0,1		0,3 ± 0,1		0,3 ± 0,1		
MRI	2 ± 0,4		1 ± 0,2		2 ± 0,4		<b>0,03</b>
MII	20 ± 14		16 ± 11		22 ± 15		<b>0,04</b>



Tab. 15d: Fluss- und morphologische Parameter bezogen auf TVP:  
Patientenuntersuchungen

	Patienten Untersuchungen n = 90		TVP - n = 30		TVP + n = 60		p
	vor Adenosin	nach Adenosin	vor Adenosin	nach Adenosin	vor Adenosin	nach Adenosin	
APV (cm/s)	19 ± 6	55 ± 15	18 ± 6	55 ± 14	19 ± 6	55 ± 16	n.s.
MAoP (mmHg)	94 ± 16	85 ± 16	92 ± 19	84 ± 15	96 ± 13	86 ± 16	n.s.
HR (s <sup>-1</sup> )	86 ± 13	86 ± 13	87 ± 11	86 ± 11	86 ± 14	85 ± 13	n.s.
BPsys (mmHg)	238 ± 20	122 ± 18	128 ± 21	122 ± 18	129 ± 19	122 ± 18	n.s.
DP (mmHg x s <sup>-1</sup> )	11053 ± 2321	10394 ± 2172	11109 ± 2096	10409 ± 1719	11021 ± 2458	10385 ± 2407	n.s.
CFR	3,1 ± 0,7		3,2 ± 0,9		3,0 ± 0,7		n.s.
CFRI	0,3 ± 0,1		0,3 ± 0,1		0,3 ± 0,2		n .s.
MRI	2 ± 0,4		1 ± 0,2		2 ± 0,3		<b>0,05</b>
MII	21 ± 14		15 ± 12		23 ± 14		<b>0,05</b>

Tab. 16a

Vorhandene (+) / nicht vorhandene (-) Linkserzhypertrophie bei Patienten mit (+) und ohne (-) TVP, Gefäßuntersuchungen									
	LVH +	LVH + TVP +	LVH + TVP -	P TVP + vs. TVP -	LVH -	LVH - TVP +	LVH - TVP -	P TVP + vs. TVP -	P LVH + vs. LVH -
MAoP baseline	99 ± 11	101 ± 13	94 ± 11	n.s.	93 ± 13	93 ± 13	93 ± 16	n.s.	n.s.
MAoP max	88 ± 12	89 ± 13	84 ± 12	n.s.	84 ± 13	84 ± 13	84 ± 16	n.s.	n.s.
HR baseline	88 ± 11	88 ± 10	84 ± 15	n.s.	86 ± 13	84 ± 15	89 ± 10	n.s.	n.s.
HR max	87 ± 10	87 ± 9	83 ± 14	n.s.	85 ± 13	84 ± 15	88 ± 11	n.s.	n.s.
BP sys baseline	129 ± 14	131 ± 18	127 ± 14	n.s.	126 ± 19	126 ± 18	126 ± 28	n.s.	n.s.
BP sys max	123 ± 13	124 ± 17	121 ± 9	n.s.	119 ± 17	119 ± 18	119 ± 18	n.s.	n.s.
DP baseline	11372 ± 1881	11505 ± 2246	10769 ± 2566	n.s.	10830 ± 2349	10625 ± 2566	11135 ± 2216	n.s.	n.s.
DP max	10730 ± 1743	10854 ± 2127	10120 ± 1934	n.s.	10006 ± 2391	9915 ± 2601	10395 ± 1810	n.s.	n.s.
APV baseline	28 ± 6	29 ± 5	30 ± 6	n.s.	16 ± 4	17 ± 4	16 ± 3	n.s.	< 0,001
APV max	73 ± 16	77 ± 13	72 ± 17	n.s.	51 ± 13	53 ± 14	53 ± 12	n.s.	< 0,001
CFR	3 ± 1	3 ± 1	2 ± 1	n.s.	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	n.s.	= 0,002
CVRI	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	n.s.	0,3 ± 1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	n.s.	= 0,005
LVEDP	13 ± 4	12 ± 5	16 ± 4	n.s.	11 ± 4	10 ± 4	11 ± 3	n.s.	n.s.
MRI	2 ± 0,3	2 ± 0,5	2 ± 0,5	n.s.	1 ± 0,4	1 ± 0,5	1 ± 0,4	n.s.	n.s.

Tab. 16b

<b>Vorhandene (+) / nicht vorhandene (-) Linksherzhypertrophie bei Patienten mit (+) und ohne (-) TVP, Patientenuntersuchungen</b>									
	<b>LVH +</b>	<b>LVH + TVP +</b>	<b>LVH + TVP -</b>	<b>P TVP + vs. TVP -</b>	<b>LVH -</b>	<b>LVH - TVP +</b>	<b>LVH - TVP -</b>	<b>P TVP + vs. TVP -</b>	<b>P LVH + vs. LVH -</b>
<b>MAoP baseline</b>	97 ± 10	100 ± 10	93 ± 11	n.s.	92 ± 16	93 ± 12	91 ± 21	n.s.	n.s.
<b>MAoP max</b>	86 ± 11	89 ± 12	83 ± 11	n.s.	82 ± 16	82 ± 16	84 ± 16	n.s.	n.s.
<b>HR baseline</b>	87 ± 11	88 ± 10	84 ± 15	n.s.	86 ± 13	85 ± 15	89 ± 10	n.s.	n.s.
<b>HR max</b>	86 ± 11	87 ± 10	84 ± 14	n.s.	85 ± 13	84 ± 15	88 ± 10	n.s.	n.s.
<b>BP sys baseline</b>	131 ± 19	133 ± 20	128 ± 18	n.s.	126 ± 19	121 ± 18	134 ± 19	n.s.	n.s.
<b>BP sys max</b>	121 ± 20	125 ± 20	111 ± 24	n.s.	108 ± 17	106 ± 17	111 ± 17	n.s.	n.s.
<b>DP baseline</b>	11748 ± 2384	11594 ± 2671	12134 ± 1717	n.s.	10740 ± 2266	10315 ± 2134	11455 ± 2380	n.s.	n.s.
<b>DP max</b>	11632 ± 2560	11711 ± 3137	11492 ± 1456	n.s.	10176 ± 2127	9852 ± 2055	10620 ± 2199	n.s.	n.s.
<b>APV baseline</b>	29 ± 5	28 ± 4	29 ± 5	n.s.	16 ± 4	16 ± 4	16 ± 3	n.s.	<b>&lt; 0,001</b>
<b>APV max</b>	73 ± 14	74 ± 13	69 ± 17	n.s.	51 ± 13	50 ± 14	53 ± 11	n.s.	<b>&lt; 0,001</b>
<b>CFR</b>	3 ± 0,5	3 ± 0,5	3 ± 0,6	n.s.	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	n.s.	<b>= 0,002</b>
<b>CVRI</b>	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	n.s.	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1	n.s.	<b>= 0,005</b>
<b>LVEDP</b>	13 ± 4	13 ± 4	16 ± 2		11 ± 3	11 ± 3	11 ± 2	n.s.	n.s.
<b>MRI</b>	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	n.s.	1 ± 0,4	1 ± 0,4	1 ± 0,4	n.s.	n.s.
<b>MII</b>	20 ± 11	20 ± 12	18 ± 11	n.s.	21 ± 15	24 ± 16	15 ± 11	<b>= 0,02</b>	n.s.

Tab. 17

<b>Einfluss bioptisch gesicherter Abstoßungsreaktionen (AR) auf Flusswerte</b>			
	<b>Patientenuntersuchungen gesamt: n = 71</b>		<b>P</b>
	<b>AR – n = 30</b>	<b>AR + n = 41</b>	
<b>MAoP baseline</b>	92 ± 14	97 ± 13	<b>0,01</b>
<b>MAoP max</b>	83 ± 14	87 ± 14	<b>0,01</b>
<b>HR baseline</b>	86 ± 10	87 ± 15	n.s.
<b>HR max</b>	85 ± 10	86 ± 15	n.s.
<b>BP sys baseline</b>	127 ± 19	129 ± 19	n.s.
<b>BP sys max</b>	121 ± 16	123 ± 18	n.s.
<b>DP baseline</b>	10876 ± 1788	11227 ± 2544	n.s.
<b>DP max</b>	10197 ± 1394	10585 ± 2564	n.s.
<b>APV baseline</b>	18 ± 5	19 ± 6	n.s.
<b>APV max</b>	54 ± 15	57 ± 17	n.s.
<b>CFR</b>	3 ± 1	3 ± 1	n.s.
<b>CVRI</b>	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	n.s.
<b>MRI</b>	1,34 ± 0,4	2 ± 1	<b>0,05</b>
<b>MII</b>	21 ± 13	13 ± 9	<b>0,001</b>
<b>Transplantationszeit</b>	25 ± 34	39 ± 38	n.s.
<b>TVP +</b>	0 / 30	41 / 41	<b>&lt; 0,001</b>

Tab. 19a: Belastung und Abbruchkriterien, alle Patienten

<b>Belastung bis zu den einzelnen Belastungsstufen und Abbruchkriterien bei allen Patienten</b>										
<b>Belastung bis</b>	<b>gesamt</b>	<b>Maximal-Belastung</b>	<b>Indiv. Maximalbelastung</b>	<b>Systol. Unter Ruhewert</b>	<b>Diastol. Unter 40 mmHg</b>	<b>Körperl. Missbehagen</b>	<b>Kein weiterer Anstieg d. HF über 2 Stufen</b>	<b>Plötzlicher Anstieg d. HF &gt; 30 S/min.</b>	<b>Rhythmus-Störungen</b>	<b>Ischämiezeichen</b>
<b>10µg/kg/min</b>	92	1	42	8	3	6	11	7	1	13
<b>15µg/kg/min</b>	87	1	39	8	3	6	10	6	1	13
<b>20µg/kg/min</b>	52	1	15	7	3	4	10	4	0	8
<b>25µg/kg/min</b>	28	1	8	2	2	3	9	0	0	3
<b>30µg/kg/min</b>	8	1	2	0	1	1	4	0	0	0
<b>35µg/kg/min</b>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>40µg/kg/min</b>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab. 19b: Belastung und Abbruchkriterien: **TVP vorhanden** / nicht vorhanden

Belastung bis zu den einzelnen Belastungsstufen und Abbruchkriterien: TVP vorhanden // TVP nicht vorhanden										
Belastung bis	gesamt	Maximalbelastung	Indiv. Maximalbelastung	Systol. unter Ruwert	Diast. unter 40 mmHg	Körperl. Missbehagen	Kein weiterer Anstieg d. HF über 2 Stufen	Plötzlicher Anstieg d. HF > 30 S/min.	Rhythmus Störungen	Ischämiezeichen
10µg/kg / min	92	<b>0</b> // 1	<b>27</b> // 15	<b>5</b> // 3	<b>2</b> // 1	<b>2</b> // 4	<b>9</b> // 2	<b>6</b> // 1	<b>1</b> // 0	<b>10</b> // 3
15µg/kg / min	87 <b>59</b> //28	<b>0</b> // 1	<b>26</b> // 13	<b>5</b> // 3	<b>2</b> // 1	<b>2</b> // 4	<b>8</b> // 2	<b>5</b> // 1	<b>1</b> // 0	<b>10</b> // 3
20µg/kg / min	52 <b>37</b> //15	<b>0</b> // 1	<b>10</b> // 5	<b>4</b> // 3	<b>2</b> // 1	<b>2</b> // 2	<b>8</b> // 2	<b>3</b> // 1	0	<b>8</b> // 0
25µg/kg / min	28 <b>20</b> // 8	<b>0</b> // 1	<b>7</b> // 1	<b>1</b> // 1	<b>1</b> // 1	<b>1</b> // 2	<b>7</b> // 2	0	0	<b>3</b> // 0
30µg/kg / min	8 <b>7</b> // 1	<b>0</b> // 1	<b>1</b> // 0	0	<b>1</b> // 0	<b>1</b> // 0	<b>4</b> // 0	0	0	0
35µg/kg / min	1 <b>0</b> // 1	<b>0</b> // 1	0	0	0	0	0	0	0	0
40µg/kg / min	1 <b>0</b> // 1	<b>0</b> // 1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab.21a: Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und unter Dobutaminzufuhr:  
Alle Patienten

<b>Herzfrequenz, systolischer, diastolischer Blutdruck in Ruhe und bei Belastung Alle Patientenuntersuchungen, n = 92</b>				
	<b>Anzahl</b>	<b>Herzfrequenz (S/min.)</b>	<b>Systolischer Blutdruck</b>	<b>Diastolischer Blutdruck</b>
<b>Ruhe</b>	92	88 ± 15 (55-141)	124 ± 18 (80-189)	74 ± 13 (40-115)
<b>Dobutamin</b>				
<b>5 µg/kg/min.</b>	92	92 ± 15 (55-141)	125 ± 20 (85-189)	71 ± 12 (40-110)
<b>10 µg/kg/min.</b>	92	107 ± 19 (65-155)	136 ± 28 (85-210)	66 ± 13 (40-100)
<b>15 µg/kg/min.</b>	87	125 ± 19 (80-158)	137 ± 28 (80-210)	61 ± 12 (40-90)
<b>20 µg/kg/min.</b>	53	130 ± 17 (82-170)	125 ± 28 (85-200)	60 ± 11 (40-90)
<b>25 µg/kg/min.</b>	28	129 ± 17 (88-153)	133 ± 26 (100-185)	58 ± 10 (35-80)
<b>30 µg/kg/min.</b>	8	129 ± 18 (100-152)	148 ± 33 (110-190)	62 ± 13 (40-80)
<b>35 µg/kg/min.</b>	1	112	120	60
<b>40 µg/kg/min.</b>	1	120	120	60
<b>Maximaldosis (individuell) 19,7 ± 5,7 µg/ kgKG (10 – 40)</b>	92	138 ± 13 (88-170)	145 ± 27 (95-210)	75 ± 13 (40-115)
<b>p-Wert Ruhe vs. Maximalbelastung</b>		<b>P &lt; 0,001</b>	<b>P &lt; 0,001</b>	<b>P &lt; 0,001</b>

Tab. 21b: Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und unter Dobutaminzufuhr:  
Patienten mit und ohne TVP

Herzfrequenz, systolischer, diastolischer Blutdruck in Ruhe und bei Belastung; Patienten mit und ohne TVP									
	Herzfrequenz (S/min.)		P TVP + vs. TVP -	Systolischer Blutdruck mmHg		P TVP + vs. TVP -	Diastolischer Blutdruck mmHg		P TVP + vs. TVP -
	TVP -	TVP +		TVP -	TVP +		TVP -	TVP +	
<b>Ruhe</b>	88 ± 11 (61-115)	89 ± 15 (55-129)	n.s.	117 ± 14 (80-140)	127 ± 20 (95-189)	<b>0,01</b>	74 ± 11 (60-90)	75 ± 14 (40-115)	n.s.
<b>Dobutamin (µg/kg/min)</b>									
<b>5</b>	92 ± 13 (61-120)	92 ± 17 (55-141)	n.s.	121 ± 18 (95-170)	128 ± 21 (85-189)	n.s.	71 ± 9 (60-90)	72 ± 13 (40-110)	n.s.
<b>10</b>	106 ± 20 (65-134)	107 ± 20 (65-155)	n.s.	130 ± 27 (90-210)	139 ± 28 (85-210)	n.s.	69 ± 14 (40-100)	66 ± 14 (40-95)	n.s.
<b>15</b>	130 ± 22 (80-158)	124 ± 19 (84-153)	n.s.	132 ± 27 (80-200)	140 ± 30 (85-210)	n.s.	63 ± 13 (40-85)	60 ± 12 (40-90)	n.s.
<b>20</b>	127 ± 20 (82-155)	131 ± 17 (98-170)	n.s.	125 ± 17(100-160)	139 ± 30 (85-200)	<b>0,036</b>	62 ± 11 (40-80)	59 ± 12 (40-90)	n.s.
<b>25</b>	122 ± 19 (88-142)	133 ± 16(100-153)	n.s.	119 ± 17(105-150)	138 ± 28(100-185)	<b>0,037</b>	58 ± 12 (35-70)	58 ± 11 (40-80)	n.s.
<b>30</b>	100 (nur ein Fall)	134 ± 16(112-152)	n.s.	110 (nur ein Fall)	154 ± 31(110-190)	n.s.	60 (nur ein Fall)	63 ± 14 (40-80)	n.s.
<b>35</b>	112 (nur ein Fall)	Kein Fall	n.s.	120 (nur ein Fall)	Kein Fall	n.s.	60 (nur ein Fall)	Kein Fall	n.s.
<b>40</b>	120 (nur ein Fall)	Kein Fall	n.s.	120 (nur ein Fall)	Kein Fall	n.s.	60 (nur ein Fall)	Kein Fall	n.s.
<b>Maximal- dosis (individuell)</b>	19 ± 6 µg/kg KG	20 ± 6 µg/kg KG	n.s.						
<b>p-Wert Ruhe vs. Maximal- belastung</b>	<b>0,012</b>	<b>0,018</b>		0,288	<b>0,028</b>		0,072	<b>0,024</b>	



Tab. 22: Hämodynamische Parameter bezogen auf nicht vorhandene / vorhandene TVP

			Echokardiographie, (kombiniert mit 2D/M- Mode)		p TVP + vs. TVP - (1) bzw. unauff. vs. pathol. (2)	
	TVP -	TVP +	unauffällig	pathologisch	(1)	(2)
<b>Patientenzahl n</b>	30	62	17	71	n.s.	n.s.
<b>HF (S/min)</b>						
<b>Ruhe</b>	88 ± 11	89 ± 15	89 ± 15	89 ± 15	n.s.	n.s.
<b>Max. Belastung</b>	139 ± 14	138 ± 12	145 ± 12	139 ± 9	n.s.	n.s.
<b>RR diast. (mmHg)</b>						
<b>Ruhe</b>	74 ± 11	75 ± 14	77 ± 12	76 ± 13	n.s.	n.s.
<b>Max. Belastung</b>	75 ± 12	76 ± 14	78 ± 13	77 ± 13	n.s.	n.s.
<b>RR syst.(mmHg)</b>						
<b>Ruhe</b>	117 ± 14	127 ± 20	127 ± 19	126 ± 19	n.s.	n.s.
<b>Max. Belastung</b>	130 ± 27	139 ± 30	145 ± 30	140 ± 30	n.s.	n.s.
<b>HR * RR-Produkt (*10<sup>3</sup> mmHg/min)</b>						
<b>Ruhe</b>	10 ± 2	11 ± 3	11 ± 3	11 ± 3	n.s.	n.s.
<b>Max. Belastung</b>	19 ± 4	21 ± 4	22 ± 5	21 ± 4	n.s.	n.s.

Tab. 23a: Transplantationszeit ≤ 12 Monate

<b>Herzfrequenz, diastolischer und systolischer Blutdruck bei Transplantationszeit ≤ 12 Monaten</b>				
	<b>Anzahl</b>	<b>Herzfrequenz (S/min.)</b>	<b>Systolischer Blutdruck</b>	<b>Diastolischer Blutdruck</b>
<b>Ruhe</b>	39	87 ± 14 (60-129)	121 ± 19 (80-160)	71 ± 13 (40-115)
<b>Dobutamin</b>				
<b>5 µg/kg/min.</b>	39	91 ± 16 (61-141)	125 ± 21 (90-210)	69 ± 13 (40-110)
<b>10 µg/kg/min.</b>	39	104 ± 20 (65-155)	136 ± 28 (85-210)	64 ± 13 (40-100)
<b>15 µg/kg/min.</b>	36	125 ± 20 (80-158)	136 ± 31 (80-210)	61 ± 12 (40-90)
<b>20 µg/kg/min.</b>	21	126 ± 17 (82-145)	136 ± 28 (100-190)	59 ± 10 (40-80)
<b>25 µg/kg/min.</b>	9	123 ± 20 (88-153)	132 ± 28 (110-180)	56 ± 11 (40-70)
<b>30 µg/kg/min.</b>	3	117 ± 21 (100-141)	133 ± 40 (110-180)	56 ± 8 (50-60)
<b>35 µg/kg/min.</b>	1	112	120	60
<b>40 µg/kg/min.</b>	1	120	120	60
<b>Maximaldosis (individuell)</b>	39	135 ± 12 (88-158)	144 ± 29 (100-210)	73 ± 14 (40-115)


Tab. 23b: Transplantationszeit > 12 Monate

<b>Herzfrequenz, diastolischer und systolischer Blutdruck bei Transplantationszeit &gt; 12 Monaten</b>				
	<b>Anzahl</b>	<b>Herzfrequenz (S/min.)</b>	<b>Systolischer Blutdruck</b>	<b>Diastolischer Blutdruck</b>
<b>Ruhe</b>	53	89 ± 13 (55-125)	125 ± 18 (95-189)	76 ± 12 (50-100)
<b>Dobutamin</b>				
<b>5 µg/kg/min.</b>	53	92 ± 15 (55-125)	126 ± 19 (90-189)	73 ± 11 (50-95)
<b>10 µg/kg/min.</b>	53	108 ± 19 (65-155)	136 ± 26 (85-210)	68 ± 13 (40-95)
<b>15 µg/kg/min.</b>	51	126 ± 19 (80-158)	138 ± 26 (85-200)	61 ± 12 (40-90)
<b>20 µg/kg/min.</b>	32	132 ± 17 (98-170)	134 ± 28 (85-200)	50 ± 12 (40-90)
<b>25 µg/kg/min.</b>	19	132 ± 14 (100-153)	133 ± 26 (100-185)	58 ± 11 (35-80)
<b>30 µg/kg/min.</b>	5	136 ± 14 (100-153)	158 ± 28 (125-190)	66 ± 15 (40-80)
<b>35 µg/kg/min.</b>	0			
<b>40 µg/kg/min.</b>	0			
<b>Maximaldosis (individuell)</b>	53	104 ± 13 (103-170)	145 ± 26 (95-210)	77 ± 12 (50-100)

Tab.26: Normale und pathologische Wandverdickung des Septums und der linken Hinterwand bezogen auf vorhandene bzw. nicht vorhandene TVP

	Anzahl	TVP -	TVP +	TVP – %	TVP + %	p: WDIVS Ruhe TVP – vs. TVP +
<b>WDIVS% Ruhe &gt; 17,2%, nicht pathologisch</b>	69	25	44	36	64	
<b>WDIVS% Ruhe ≤ 17,2%, pathologisch</b>	19	1	18	5	95	<b>&lt; 0,001</b>
						<b>p: WDIVS maximale Belastung TVP – vs. TVP +</b>
<b>WDIVS% maximale Belastung &gt; 45,9%, nicht pathologisch</b>	32	27	5	84	16	
<b>WDIVS% maximale Belastung ≤ 45,9%, pathologisch</b>	56	3	53	5	95	<b>&lt; 0,001</b>
<b>WDLHW% Ruhe &gt; 41,6%, nicht pathologisch</b>	42	24	18	57	43	
<b>WDLHW% Ruhe ≤ 41,6%, pathologisch</b>	46	5	41	11	89	<b>&lt; 0,001</b>
						<b>p: WDLHW maximale Belastung TVP – vs. TVP +</b>
<b>WDLHW% maximale Belastung &gt; 67,6%, nicht pathologisch</b>	41	26	15	63	37	
<b>WDLHW% maximale Belastung ≤ 67,6%, pathologisch</b>	47	3	44	6	94	<b>&lt; 0,001</b>

Tab. 27: Durchmesser des linken Ventrikels und systolische Verkürzung

		Alle Patienten- Untersuchungen	TVP -	TVP +	P TVP + vs. TVP -
	<b>Ruhe</b>				
<b>LVEDD</b>		48 ± 5	48 ± 4	48 ± 5	n.s.
<b>LVESD</b>		30 ± 6	30 ± 5	30 ± 7	n.s.
	<b>DSE</b>				
<b>LVEDD</b>		46 ± 4	45 ± 4	46 ± 4	n.s.
<b>LVESD</b>		24 ± 6	23 ± 4	24 ± 7	n.s.
	<b>Ruhe</b>				
<b>FS</b>		39 ± 6	38 ± 7	39 ± 5	n.s.
	<b>DSE</b>				
<b>FS</b>		50 ± 7	50 ± 6	51 ± 7	n.s.
 <b>FS%</b>		33 ± 21	35 ± 19	34 ± 23	n.s.

## LEBENS LAUF

Name: Hedwig-Johanna SINZKER

Geburtsname: SINZKER

Geburtsdatum: 31.08.1973

Geburtsort: Regensburg

Familienstand: ledig

Vater: Dr. med. Heribert SINZKER, Allgemeinarzt in Schwandorf

Mutter: Johanna SINZKER, Studiendirektorin

Schulbildung: 4 Jahre Grundschule (Gerhardinger-Schule) in Schwandorf,  
1979 – 1983

9 Jahre Gymnasium Burglengenfeld, mathematisch-  
naturwissenschaftlicher Zweig,  
Abitur 1992

Studium: 2 Jahre Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg;  
Physikum abgelegt im Herbst 1994;  
Seit dem Wintersemester 1994/95 Fortsetzung des Studiums der  
Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München;  
Erstes Staatsexamen abgelegt im Herbst 1995;  
Zweites Staatsexamen abgelegt im Frühjahr 1998;  
Drittes Staatsexamen abgelegt und damit Beendigung des Arztstudiums  
am 20. 04. 1999.

Die Arbeitserlaubnis nach §10 BÄO erhielt ich am 26.04.1999.

Berufliche Tätigkeit als ÄiP:

26. 04. – 25.07.1999 ( 3 Monate):  
ÄiP in der Allgemeinarzt-Praxis  
Dr. med. Heribert Sinzker, Schwandorf

26.07.1999 bis 25.10.2000  
ÄiP am St. Barbara Krankenhaus Schwandorf,  
Innere Abteilung, Dr. med. Gunther Welke

Die Vollapprobation als Ärztin erhielt ich am 26.10.2000.

Berufliche Tätigkeit als Ärztin:

26.10.2000 bis 31.01.2003 Assistenzärztin am St. Barbara  
Krankenhaus Schwandorf, Innere Abteilung, Dr. med. Gunther Welke

01.02.2003 bis 31.08.2006 Assistenzärztin am Kreiskrankenhaus  
Burglengenfeld, Innere Abteilung, CA Dr. med. F.-J. Riedhammer

Facharztprüfung für Innere Medizin am 21.02.2006

Ab 01.09.2006 Weiterbildungsassistentin zur Fachärztin für Arbeitsmedizin  
im Werksärztlichen Dienst der DCAG, Sindelfingen

Dateiname: Vergleichende funktionelle Beurteilung der Transplantatvasku-  
lopathie mittels intrakoronarer Doppler-Flussmessung und Dobutamin-  
Stressechokardiographie.doc  
Verzeichnis: E:  
Vorlage: \\s050037f.sifi.daimlerchrysler.com\hsinzke\$\data\My Docu-  
ments\Vorlagen\Normal.dot  
Titel: Vergleichende funktionelle Beurteilung der Transplantatvasku-  
lopathie mittels intrakoronarer Doppler-Flussmessung und Dobutamin-  
Stressechokardiographie  
Thema:  
Autor: Hedwig-Johanna Sinzker  
Stichwörter:  
Kommentar:  
Erstelldatum: 18.12.2007 9:53  
Änderung Nummer: 3  
Letztes Speicherdatum: 18.12.2007 9:56  
Zuletzt gespeichert von: HSinzke  
Letztes Druckdatum: 18.12.2007 10:02  
Nach letztem vollständigen Druck  
Anzahl Seiten: 175  
Anzahl Wörter: 28.683 (ca.)  
Anzahl Zeichen: 180.708 (ca.)